

R.23.476

T.D.
R/140

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE ASMA Y FACTORES
RELACIONADOS CON LA MISMA EN
LA CIUDAD DE SEVILLA**

Autor:

J.A. Rodríguez Portal

SEVILLA, 1995

Queda registrado en esta Tesina Académica
al folio 208 número 235 del libro
correspondiente.

Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,



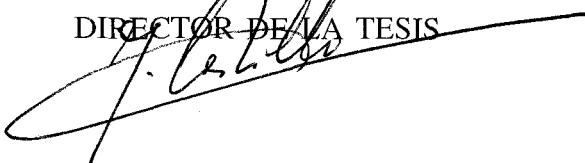
JOSE CASTILLO GOMEZ,
Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA.

COMUNICA:

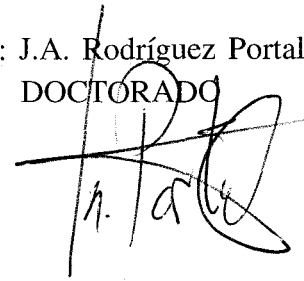
Que el Licenciado D. **JOSE ANTONIO RODRIGUEZ PORTAL**,
ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título «**PREVALENCIA DE
ASMA Y FACTORES RELACIONADOS CON LA MISMA EN LA CIUDAD
DE SEVILLA**», bajo mi dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y
defendida como tesis para optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido la presente Comunica-
ción en Sevilla a 1 de Septiembre de 1.995.

FDO.: Dr. J. Castillo Gómez
DIRECTOR DE LA TESIS



Fdo.: J.A. Rodríguez Portal
DOCTORADO



A Patricia

AGRACEDIMIENTOS

A D. José Castillo Gómez, por la dirección de esta tesis, su constante estímulo y enseñanza.

A. Encarnación Salvador Bofill, Maria José Alvarez Leiva y Emilia Rodriguez Martín, técnicos de Fisiopatología, sin cuyo esfuerzo, saber hacer y paciencia este trabajo nunca hubiera podido llevarse a cabo.

A todos mis compañeros de Servicio de Neumología, por su apoyo y ayuda en todo momento.

INDICE:

A.- Introducción:	13
1.- Historia. Definición	15
2.- Factores epidemiológicos relacionados con el asma. Generalidades	19
2.1. Atopia	19
2.2 Hiperreactividad bronquial	21
2.3 Sexo	24
2.4 Factores genéticos	24
2.5 Factores raciales	25
2.6 Factores socio-económicos	25
2.7 Factores medioambientales	26
2.8 Hábito tabáquico materno	27
3.- Tendencias en la prevalencia de asma	27
B.- Justificación del Proyecto	31
C.- Objetivos concretos	35
D.- Material y métodos.	39
1.- Apéndice 1 (Cuestionario principal)	45
2.- Apéndice 2 (Protocolo de función pulmonar)	65
E.- Resultados	81
F.- Discusión	95
G.- Conclusiones	107
H.- Tablas y gráficos	111
I.- Bibliografía	133

INTRODUCCION

1. Historia. Definición.

El asma constituye un trastorno que es conocido desde muy antiguo. La palabra *asma* fue usada por primera vez por Hipócrates hace unos 2.500 años, haciendo referencia a la «respiración jadeante», sin embargo, hasta donde conocemos ya fue descrita por primera vez en el antiguo Egipto hace unos 3.500 años según se refleja en el PAPIRO DE EBERS¹. Una descripción más completa, aportando el carácter de cronicidad, aparición y desaparición espontánea, su relación con el ejercicio y la primera descripción del ataque agudo de asma se lo debemos a Aretaeus en el Siglo II a. de C.². No obstante, no fue hasta la mitad del siglo pasado cuando se produjo un verdadero avance en el intento de definir la naturaleza del asma así como sus posibles causas. En su tratado (1886) titulado «*On Asthma, it's Pathology and Treatment*», el Médico Inglés Dr. Henry Hyde Salter describe el asma como «episodios de disnea paroxística con la peculiaridad de ocurrir de manera periódica y con respiración completamente normal entre dichos ataques»³, señalando como característica a la obstrucción reversible.

En los siguientes 100 años, el asma ha hecho correr ríos de tinta sin que exista hasta el momento un consenso establecido sobre su definición, o unos criterios unánimes para su identificación en estudios epidemiológicos.

El diagnóstico es el proceso de observación y cuantificación de los síntomas y signos de un enfermo, a través del cual se adquiere el conocimiento de su estado y se consigue distinguir entre una u otra enfermedad⁴, ahora bien, para realizar el diagnóstico preciso de una enfermedad es imprescindible conocer su definición. Han sido múltiples los intentos realizados en los últimos años con el fin de definir el Asma:

1.- CIBA Foundation Guest Symposium (1959)⁵

«El asma es la condición de aquellos individuos con un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, con cambios en la severidad del proceso en cortos periodos de tiempo, ya sea espontáneamente o por la acción del tratamiento y que no es debido a una enfermedad cardiovascular».

La *hiperreactividad bronquial* como característica del asma fue incorporada a su definición en 1962 por la American Thoracic Society, aunque la respuesta del asmático de forma exagerada frente a agentes constrictores como la histamina ya era conocido desde 1946⁶.

2.- American Thoracic Society (1962)⁷

«El asma es una enfermedad que se caracteriza por un aumento de la respuesta de la tráquea y de los bronquios frente a una variedad de estímulos que se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías aéreas cuya intensidad cambia ya sea espontáneamente o como resultado del tratamiento».

Sin embargo, estudios en los que se ha medido la respuesta a metacolina o histamina de manera repetida a lo largo del tiempo no han encontrado ninguna relación entre el grado de hiperreactividad bronquial y la severidad de la enfermedad⁸⁻⁹. Tampoco está claro por qué las vías aéreas de los asmáticos tienen esta facilidad para obstruirse ante diversos estímulos¹⁰.

Hasta entonces poco se sabía acerca de las alteraciones a nivel histológico presentes

en la mucosa bronquial de pacientes asmáticos. Ya en 1892 Osler se refería al asma como una «forma especial de *inflamación* de los bronquiolos más pequeños o bronquiolitis exudativa»¹¹, pero no fue hasta los años 60 cuando gracias a los trabajos de Dunnill comparando las vías aéreas de pacientes fallecidos por asma con un grupo de pacientes fallecidos por otro tipo de enfermedad pulmonar cuando se observó que en los asmáticos había un exceso de secreciones en la luz bronquial, daño epitelial, hipertrofia e hiperplasia de las glándulas secretoras, engrosamiento de la membrana basal e infiltración de las paredes de los bronquios con células mononucleares y granulocitos, especialmente eosinófilos¹².

Sin embargo, durante los años siguientes se seguía pensando que estos hallazgos sólo aparecían en casos de asma grave que llevaba a la muerte, pero que la enfermedad en su estado estable era debida fundamentalmente a una alteración generalizada del músculo liso, así la siguiente definición aparecida a principio de los 80 no hacía referencia a fenómenos inflamatorios:

3.- Scadding (1983)¹³

« El asma es una enfermedad caracterizada por amplias variaciones en cortos periodos de tiempo de la resistencia al flujo aéreo de las vías aéreas intrapulmonares».

Uno de los mayores avances en el conocimiento de la enfermedad lo supuso el empleo del fibrobroncoscopio en el estudio de la vía aérea de pacientes asmáticos. Ya antes se habían realizado algunos trabajos empleando el broncoscopio rígido pero se abandonaron por el grave riesgo de broncoespasmo provocado con esta técnica¹⁴⁻¹⁵. El lavado broncoalveolar pone de manifiesto que la vía aérea de los asmáticos está sometida a fenómenos de *inflamación* en los que participan eosinófilos, mastocitos y células mononucleares y que esta alteración es el resultado de la acción de una serie de *mediadores* preformados y otros de nueva creación con efectos bronco y vasoactivos¹⁶, de esta manera parece emerger la idea de que el asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea responsable de gran parte de los síntomas que se observan en esta enfermedad. Esta característica fue introducida en la definición de la ATS y posteriormente en el Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento del Asma de 1992.

4.- American Thoracic Society (1987)¹⁷

« El asma es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de la respuesta de las vías traqueobronquiales frente a una variedad de estímulos. Los síntomas principales del asma son los paroxismos de disnea, sibilancias y tos, que pueden variar desde moderados y a veces indetectables hasta intensos o muy graves (status asmático). La manifestación fisiológica primaria de esta hiperrespuesta es una obstrucción de vías aéreas variable que puede observarse como una fluctuación espontánea en la intensidad de la obstrucción, como una mejoría significativa en la severidad de la obstrucción tras la administración de broncodilatadores o corticoides o por un aumento de la obstrucción producida por fármacos u otros estímulos». Histológicamente, los pacientes con asma fatal presentan evidencias de edema de la mucosa bronquial, infiltración de la mucosa o submucosa, con células inflamatorias, especialmente eosinófilos y descamación del epitelio y obstrucción por moco en las vías aéreas periféricas.

5.- A. Woolcock (1989)¹⁸

«El asma es una forma de inflamación de las vías aéreas caracterizada por edema, infiltración con células inflamatorias (especialmente eosinófilos), hipertrofia de las glándulas y del músculo liso y lesión epitelial. Esta inflamación resulta de la liberación anormal de mediadores pero las causas y mecanismos patogénicos no son conocidos completamente. Este proceso inflamatorio facilita el cierre de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, que se traducirán en crisis o ataques».

6.- National Heart, Lung and Blood Institute (1991)¹⁹

«El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por obstrucción, inflamación e hiperrespuesta de la vías aéreas».

7.- Consenso Internacional Sobre diagnóstico y tratamiento del Asma (1992)²⁰

«El asma es una alteración inflamatoria crónica de la vía aérea en la cual juegan un papel muchas células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. En individuos susceptibles esta inflamación causa síntomas que están normalmente asociados con una extensa, pero variable, obstrucción al flujo aéreo, la cual es a menudo reversible, bien espontáneamente o con tratamiento, y provoca un aumento en la reactividad de la vía aérea a una gran variedad de estímulos».

Del análisis de todas estas definiciones se deduce la dificultad existente en encontrar un verdadero patrón de referencia para el diagnóstico del asma. En un intento de identificar los factores esenciales de las diversas definiciones, algunos autores han propuesto encontrar un grupo de síntomas y mediciones en un grupo seleccionado de población representativa, que permita definir un síndrome asmático y que de él se derive una definición operativa de asma²¹. Hasta la fecha, para el diagnóstico del asma es necesaria la combinación de información clínica con énfasis en la historia clínica, y pruebas objetivas de detección de hiperrespuesta de las vías aéreas²². La caracterización de los mediadores celulares de la inflamación es un camino abierto en el que es preciso mayor profundización. Las características fundamentales de la enfermedad son: a.- obstrucción bronquial; b.- inflamación de vías aéreas y c.- hiperrespuesta bronquial.

Las ambigüedades referidas a la definición del asma hacen que tanto las estimaciones de la *prevalencia* de asma en una población determinada, como las comparaciones entre los diferentes estudios realizados sean difíciles de interpretar, y por lo tanto los datos de prevalencia sean diferentes de unos países a otros, y de unas zonas a otras dentro de un mismo país²⁴. A pesar de estas dificultades, parece demostrarse en diferentes trabajos que hay un aumento del número de personas que han precisado de atención en servicios de urgencia por asma severo, así como un aumento de la mortalidad por esta enfermedad en los países industrializados sobretodo en personas jóvenes²⁵⁻²⁶. Una hipótesis verosímil que puede dar respuesta a estos hallazgos a pesar de contar con más y mejores recursos terapéuticos es que se está produciendo un aumento en la **Prevalencia de asma**, siendo necesarios estudios en muestras

amplias de población con un mismo protocolo y metodología de estudio para determinar la prevalencia de la enfermedad y sus factores de riesgo. La mayoría de autores esta de acuerdo en que un cuestionario cuidadosamente diseñado es actualmente la mejor herramienta disponible para detectar personas con sintomatología asmática cuando se realizan estudios epidemiológicos, dando nuevamente gran importancia a la historia clínica en el diagnóstico de la enfermedad²⁷. En este tipo de estudios es necesaria la detección de personas con «hiperreactividad sintomática», es decir, crisis de sensación de falta de aire y sibilancias más un test de provocación inespecífica positivo²⁸.

FACTORES RELACIONADOS CON EL ASMA. GENERALIDADES.

ATOPIA.-

Es bien conocido que el asma puede ser provocado por la inhalación de determinadas sustancias. Ya en 1873, Blackley en su tratado «Catarrhus Aestivus» describe la fuerte relación existente entre la concentración de pólen en el aire durante la primavera y el verano con el aumento de rinitis y asma²⁹. Fue este mismo autor el primero en describir la producción de un habón en la piel tras la introducción de un extracto polínico en la dermis³⁰. Desde entonces son muchos los trabajos que relacionan el desarrollo de asma en niños con la presencia de atopia documentada por test cutáneos³¹ o niveles elevados de IgE³², de hecho, la presencia o no de alergia se ha empleado como factor determinante a la hora de hacer una clasificación etiopatogénica de la enfermedad³³.

Estudios realizados con seguimiento a largo plazo en niños desde los 7 a los 28 años de edad demuestran que la existencia de atopia reflejada en los test cutáneos o en la IgE durante la infancia cuadriplica el riesgo de que siga existiendo asma en la edad adulta³⁴. Parece existir una fuerte correlación entre la severidad del asma, la presencia de atopia y la «magnitud» de los marcadores de alergia. El aumento en la reactividad cutánea se relaciona con un aumento en la severidad del asma y la hiperreactividad bronquial³⁵⁻³⁶. Existe asimismo una fuerte asociación entre diversas enfermedades atópicas como asma y rinitis alérgica, hasta un 66% de los pacientes con asma presentan a la vez rinitis³⁷, siendo algo menor la asociación con otro tipo de patologías como el eccema, la urticaria o la sinusitis.

En cuanto a los niveles de IgE y el asma parecen existir más controversias. Los niveles de esta inmunoglobulina parecen declinar a lo largo de la vida adulta y tienden a ser mayores en hombres que en mujeres, y esta influenciada por diversos factores como tabaquismo. Sus valores adoptan una distribución con gran dispersión, por lo que parece difícil adoptar un punto de corte a partir del cual se considere como un valor «patológicamente» alto o bajo. Sin embargo en los trabajos de Burrows et al se sugiere que la frecuencia de asma se incrementa de manera uniforme a medida que van aumentando los niveles de la IgE, después de ajustar por edad y sexo, y además esto ocurre de manera similar en sujetos con y sin alergia determinada por los test cutáneos, dando a entender que todo asma es en principio atópica³⁸ si tenemos en cuenta sólo los valores de la IgE. Por otra parte, hay trabajos que ponen en duda esta hipótesis al demostrar que la hiperreactividad bronquial a histamina no se correlaciona con los niveles de IgE³⁹⁻⁴⁰, Woolcock tampoco pudo demostrar relación entre los niveles de atopia y la reactividad a metacolina⁴¹.

Un aspecto poco estudiado hasta la fecha en cuanto a la alergia y el asma es la importancia de la reactividad específica a un determinado alérgeno y la enfermedad causante. Siempre se hace referencia a la sensibilización alérgica de manera global, pero existen escasos trabajos en los que se estudie que tipo de alérgeno tiene más influencia en la aparición de determinada alteración atópica. En el II Estudio Nacional de Salud y Nutrición en los Estados Unidos se demuestra que en las personas con asma sin rinitis, los ácaros del polvo y alternaria eran los alérgenos más claramente responsables y esto ocurría también en las personas con asma y rinitis asociado; ahora bien, en aquellos en los que sólo había rinitis, los alérgenos

relacionados eran diversas gramíneas y los ácaros tenían menor influencia⁴². Estos datos también se han encontrado en otros estudios llevados a cabo en Nueva Zelanda y Japón, sugiriendo que el mecanismo de sensibilización para asma y rinitis puede ser diferente⁴³⁻⁴⁴.

En un estudio realizado en Alemania se demostró que un 83% de las personas asmáticas eran sensibles a uno o más alérgenos, mientras que en los no asmáticos era de un 30%. Asimismo, el riesgo de hiperreactividad bronquial medida con Carbacol también aumentaba cuando existía un test cutáneo positivo (Odds Ratio 3.0)⁴⁵.

En un trabajo en el que se analizó a 42 familias con hijos asmáticos, se encontró una IgE elevada (media de 637 u/ml) en los familiares de estas personas asmáticas, sin embargo la prevalencia de enfermedades atópicas entre ellos era muy baja⁴⁶.

La frecuencia de sensibilización alérgica desde la infancia es alta. En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Friburgo, se encontró un test cutáneo positivo en un 34.4% de niños entre 7 y 16 años. Lo más común era la monosensibilización (39.6%). Los alérgenos más frecuentes eran polenes de gramíneas (19.2%), Abedul (14.8%) y ácaros (13.4%). La sensibilización a epitelios animales y a hongos era mucho menos frecuente y generalmente no se presenta de forma aislada, sino asociadas a otros alérgenos⁴⁷.

Han sido muchos los autores que han valorado la frecuencia de pruebas cutáneas positivas a ciertos alérgenos como definición de alergia cuando se analiza a población general. La calidad de los alérgenos en algunos de estos estudios no parece ser la adecuada, y los criterios de positividad varían de un estudio a otro, por lo tanto son difíciles las comparaciones de estos resultados. La frecuencia de Atopia en población general varía considerablemente: del 19 al 70%. Estas diferencias seguramente no están indicando variaciones en la frecuencia de alergia de unas poblaciones a otras, sino más bien variaciones en la técnica empleada. Esto demuestra la necesidad de realizar estudios en los que se emplea un mismo método con materiales bien definidos y técnicas con precisión bien documentada⁴⁸.

El prick test es la prueba de elección en un estudio epidemiológico por ser una técnica no dolorosa, su simplicidad y seguridad en relación a la intradermoreacción. De entre los métodos de Prick, las técnicas que usan aguja de tipo Osterballe o Phacet son las preferibles. Se debe usar el límite de positividad ± 3 mm de diámetro del habón, debiendo tener menos de un 20% de coeficiente de variación en los resultados⁴⁹. Se debe reflejar el diámetro medio obtenido con la administración de 10 mg/dl de histamina, el cual debe estar entre 6-8 mm.

Hiperreactividad bronquial.-

La hiperreactividad de la vía aérea se puede definir como un incremento por encima de lo normal en la «facilidad» y la «magnitud» del estrechamiento de la vía aérea ante la exposición a diferentes estímulos broncoconstrictores⁵⁰, siendo esta una de las características del asma si bien no exclusiva de ella ya que puede estar presente también en otras enfermedades, especialmente en bronquitis crónica⁵¹⁻⁵² y en personas fumadoras⁵³. La hiperreactividad inespecífica puede ser puesta de manifiesto con diversos mediadores químicos como histamina, acetilcolina, prostaglandina F₂α o con análogos sintéticos de la acetilcolina como la metacolina o el carbacol. Habitualmente la reactividad bronquial se pone de manifiesto mediante pruebas inhalatorias empleando histamina o metacolina, su presencia y magnitud se correlaciona muy fuertemente con la presencia y grado de variación del Pico de Flujo espiratorio (PFR)⁵⁴⁻⁵⁵. Cuando aumenta la hiperreactividad bronquial también lo hace la variación diurna del PFR incluso cuando no hay ningún síntoma⁵⁶⁻⁵⁷. La hiperreactividad bronquial a histamina o metacolina es un indicador más sensible de la anormal función pulmonar ya que a menudo la espirometría forzada es normal mientras que la hiperreactividad está aumentada de forma moderada o severa. El grado de hiperreactividad a metacolina o histamina también se correlaciona con el grado de hiperreactividad bronquial frente a otros estímulos como el ejercicio⁵⁸, la hiperventilación voluntaria con aire frío o caliente⁵⁹. Por lo tanto, la hiperreactividad bronquial a histamina o metacolina se correlaciona muy bien con la variabilidad al flujo aéreo y con el asma cuando éste es definido de esa manera.

Ambos agonistas presentan la misma reproductibilidad, sensibilidad y especificidad cuando se trata de detectar la hiperreactividad bronquial⁶⁰⁻⁶¹ pero se diferencian por los efectos secundarios a los que pueden dar lugar. Tras la prueba de provocación con histamina, el paciente puede experimentar enrojecimiento, taquicardia e hipertensión mientras que ninguno de estos efectos aparece con la metacolina.

La mejoría de los parámetros espirométricos tras la administración de un fármaco broncodilatador es otro elemento que debe valorarse, ya que la reversibilidad de la obstrucción es un factor característico de la presencia de hiperreactividad bronquial. Aunque se acepta en la literatura que un incremento del 15% en el FEV₁ tras la administración de dos inhalaciones de un beta-2-adrenérgico es indicativo de reactividad⁶², debería estandarizarse la prueba para su utilización en clínica y en el laboratorio. Para algunos autores anglosajones, la falta de reversibilidad tras los broncodilatadores no descarta la presencia de obstrucción reversible, sino que deben administrarse corticoides orales o por inhalación durante varias semanas para poder asegurar o descartar definitivamente la posibilidad de que exista tal reversibilidad⁶³. En estudios epidemiológicos, la demostración de hiperreactividad por este método, plantea obviamente grandes dificultades.

La variabilidad en las mediciones del flujo máximo en una población general, para valorar la prevalencia de asma con finalidad epidemiológica, ha sido estudiada por Higgins y cols. con resultados no muy satisfactorios en cuanto al uso de esta variación con carácter discriminatorio entre sintomáticos y asintomáticos⁶⁴.

En estudios epidemiológicos se establece la presencia de asma cuando hay una

sintomatología en los últimos 12 meses evaluados y además existe un hiperreactividad bronquial demostrable⁶⁵, ya que ni los síntomas ni la hiperreactividad bronquial de manera aislada pueden discriminar la frecuencia de asma en la población. En algunos trabajos se estima que un 7.8% de las personas con asma pueden estar infraestimados ya que algunos con síntomas sugestivos pueden no presentar reactividad en el momento del estudio y por tanto no ser contabilizados. Por otra parte los estudios de prevalencia basados en cuestionarios pueden a su vez sobreestimar la frecuencia de personas con síntomas. Por lo tanto en estudios epidemiológicos se parte con al menos 4 dificultades:

1. La hiperreactividad bronquial se define de forma arbitraria. El problema de la arbitrariedad se evita en parte al asociar los síntomas⁶⁶.

2. Los datos de los cuestionarios no pueden ser nunca fiables al 100%.

3. Es muy difícil conseguir la participación de toda la muestra.

4. Es complicado distinguir entre asma y obstrucción crónica con hiperreactividad.

Por ello, es necesario complementar la sintomatología con la demostración de una hiperreactividad bronquial.

El método tradicionalmente empleado para determinar si existe o no hiperreactividad bronquial, consiste en conseguir una caída de al menos el 20% en el FEV₁ tras la provocación con metacolina (PD20). En un estudio transversal llevado a cabo en Inglaterra, el 14% de la población presentaba hiperreactividad bronquial usando como agente provocador a la histamina. Este porcentaje era mayor en hombres (16%), en fumadores (23%) y también en aquellas personas con alguna sensibilización alérgica demostrada por Prick (19%)⁶⁷. La atopia y el tabaco tienen un efecto sinérgico sobre la presencia de reactividad⁶⁸.

En jóvenes chinos, la prevalencia de hiperreactividad bronquial fue del 4.1%, siendo más frecuente en los grupos de menor edad (7.6%), se correlacionaba muy bien con la presencia de sibilancias, tos o el diagnóstico de asma incluso si se encontraban asintomáticos en el momento de la realización del test⁶⁹.

En países como Nueva Zelanda y Australia la prevalencia de hiperreactividad es mucho mayor, alcanzando el 21.3%. Se relaciona con la presencia de asma o sibilancias en los últimos 12 meses (OR 5.04) y con la bronquitis o la tos (OR 2.28)⁷⁰.

Pattemore y cols, sin embargo, tras estudiar una población de 2053 niños en Australia, concluyen que la medida de la hiperreactividad bronquial no discrimina entre los asmáticos y los no asmáticos cuando se estudia a población general⁷¹. Este hallazgo puede tener tres posibles explicaciones que no son excluyentes:

- 1.- El grado de hiperreactividad bronquial no es necesariamente el mismo a lo largo del tiempo, de hecho, probablemente varíe en igual medida que otros aspectos clínicos y fisiológicos del asma;

- 2.- Los síntomas torácicos que ocurren en el asma no son ni específicos ni con alta sensibilidad para la hiperreactividad bronquial. En el estudio de Pattemore hay una alta proporción de individuos con síntomas en los que no se demostraba hiperreactividad bronquial y ausencia de síntomas en personas con hiperreactividad.

- 3.- Una tercera razón para la discrepancia entre el diagnóstico de asma, los síntomas y la hiperreactividad bronquial recae en la propia definición de Asma. Parece que la obs-

trucción variable y la hiperreactividad bronquial en el asma son secundarios a un especial tipo de inflamación caracterizada por un aumento de eosinófilos. Este tipo de inflamación sin embargo, puede estar asociada con síntomas, pero no con obstrucción variable.

Entre los niños con asma un 52% tiene hiperreactividad bronquial y un 50% entre los que presentan sibilancias. Un 10% de niños sin síntomas tienen hiperreactividad.

Se puede establecer con cierta seguridad, que la medida de la PD20 separa eficazmente a los asmáticos de los normales⁷², se relaciona con la severidad del asma⁷³ y es una medida útil para evaluar el curso de la enfermedad⁷⁴. Sin embargo, se han planteado medidas alternativas a la PD20 para cuantificar la reactividad bronquial cuando se realizan estudios epidemiológicos donde se estudia a una gran proporción de población sana. En este tipo de trabajos la dosis de metacolina administrada es inferior a la empleada en clínica, por lo tanto supone un factor adicional que provoca que haya un gran número de personas que no alcanzan un descenso del FEV₁ del 20%.

Entre estas medidas alternativas, la más comúnmente aceptada para la evaluación de la reactividad bronquial en estudios epidemiológicos es la determinación de la pendiente de caída en la curva dosis-respuesta en el test de metacolina (DRS). Esta representa el porcentaje de caída del FEV₁ tras la última dosis de metacolina administrada, dividido por dicha última dosis. Tiene la ventaja de que puede usarse en todos los individuos, independientemente del valor de caída del FEV₁. En los asmáticos, la curva dosis-respuesta se correlaciona casi perfectamente con el valor de la PD20 calculado mediante interpolación lineal ($r > 0.99$ $p < 0.001$)⁷⁵.

La pendiente de la curva dosis-respuesta tiene una distribución unimodal en la población, al igual que la PD20. Puede ser determinada por diversos métodos, si bien el método lineal tiene una mejor correlación con la PD20 que cuando se usa un método exponencial para su cálculo⁷⁶.

Para su cálculo se puede emplear una fórmula sencilla : FEV₁ inicial - FEV₁ final dividido por el FEV₁ final, todo ello a su vez dividido por la última dosis de metacolina administrada en mg/dl. Se suele hacer previamente la transformación logarítmica de todos estos valores para facilitar su aplicación a análisis estadísticos y sumarle una cifra de manera arbitraria para evitar resultados negativos. En el caso de emplear el método de O'Connor modificado por Burrows, se sumaría un 10⁷⁷.

Diversos estudios demuestran que la pendiente de la curva dosis-respuesta se correlaciona muy bien con la presencia y la frecuencia de síntomas como sibilancias y que la medida de la pendiente de la curva discrimina mejor que la PD20 entre personas asintomáticas y sintomáticas cuando se estudia a población general⁷⁸.

Sexo

Hay múltiples estudios que señalan una mayor prevalencia de asma entre el sexo masculino que en el femenino, y parece claro que además estas diferencias se van acortando a medida que la edad avanza⁷⁹⁻⁸⁰.

Esta mayor frecuencia entre los hombres parece que es debido más a una mayor grado de labilidad bronquial que a un mayor nivel de atopia entre los varones⁸¹. Sin embargo, existe un trabajo realizado en Italia donde encuentran un mayor grado de sensibilización atópica entre los niños que en las niñas⁸².

Factores genéticos

Estudios realizados en gemelos demuestran que los niveles de IgE en adultos y en niños están influenciados genéticamente. En un trabajo realizado entre 3808 parejas de gemelos en Australia, la prevalencia acumulada de asma o sibilancias fue de un 13.2% y de un 32% para la rinitis alérgica. Había una correlación para ambas enfermedades entre los gemelos, con $r = 0.65$ en monozigotos y 0.25 en dizigotos. Los análisis realizados sugieren que hay un factor genético común para el asma y la rinitis alérgica, con una correlación de 0.52 en hombres y 0.65 en mujeres. Dado que la correlación genética es inferior a la unidad, debe haber otros factores adicionales implicados en el desarrollo de estas enfermedades⁸³.

Por otra parte, la pendiente de la curva dosis-respuesta a la metacolina no es diferente entre los gemelos monozigotos y los dizigotos, lo que sugiere que los factores medioambientales pueden ser más importantes en la patogenia de la enfermedad de lo que son únicamente los genéticos⁸⁴.

La hiperreactividad bronquial es más frecuente en personas sanas entre el grupo de familiares con algún pariente afecto de asma bronquial. Además esto ocurre con más frecuencia en el caso de la sensibilización a ácaros del polvo⁸⁵.

Se ha implicado a algún haplotipo HLA en la transmisión genética del asma, así el Antígeno HLA B8 aparece de manera significativa con más frecuencia en los asmáticos asiáticos.

En algunos estudios realizados en familias con déficit heterocigótico de α_1 - antitripsina se ha apreciado un aparente aumento en la frecuencia de asmáticos entre los familiares de primer grado. Otros trabajos encuentran correlación entre dicho déficit y el desarrollo de asma⁸⁷⁻⁸⁸. En un trabajo de Lindmark se comparó la prevalencia de asma entre los familiares de primer grado de 12 mujeres con déficit heterocigótico de alfa 1 antitripsina con un grupo control normal. La prevalencia de asma entre los familiares de primer grado en las mujeres con el déficit era sensiblemente más alta que en el grupo control, además también era mayor la prevalencia si existían niveles bajos de α_1 antitripsina en suero, comparado con los familiares de personas con niveles normales de dicho enzima en suero⁸⁹.

Factores raciales

En los Estados Unidos las tasas de mortalidad por asma por 100.000 habitantes son mayores en negros (0.89) que en blancos (0.16)⁹⁰.

En el segundo estudio sobre salud y nutrición llevado a cabo en los Estados Unidos, se encontró que los niños negros tenían mayor probabilidad de padecer asma o sibilancia que los blancos. Entre los niños de 6 meses a 11 años, la prevalencia de asma era de un 3% entre los niños blancos y de un 7.2% entre los niños negros. En una regresión logística introduciendo raza, edad y sexo, el riesgo relativo de asma para los niños negros comparado con los blancos era de 2.5 mayor (intervalo de confianza al 95% 1.9-3.4)⁹¹.

Estas diferencias raciales se aprecian en diferentes partes del mundo. Así, en los países del Indico, la prevalencia de tos crónica y/o expectoración es más frecuente entre los niños hindúes habitantes de Kuala-Lumpur que entre los indígenas ($p < 0.05$)⁹². En Sudáfrica, la prevalencia de broncoconstricción inducida por el ejercicio es significativamente mayor en niños blancos (5.87%) que entre los de color (4.05%)⁹³. En todos estos casos referidos, parece una constante el que la mayor prevalencia de asma y/o sibilancias se encuentre entre aquella población no indígena, es decir en la que ha emigrado a una nueva zona, con lo que parece lógico pensar que los factores medio-ambientales tienen una indudable trascendencia.

En los países con población blanca y de color, las diferencias raciales en la prevalencia de asma se ponen de manifiesto ya desde edades muy tempranas y suelen ser debidas al aumento en la misma entre la población de color. El bajo nivel social, el hábito tabáquico materno, las familias numerosas, la vivienda pequeña, el bajo peso al nacer y la edad materna en el momento del nacimiento menor de 20 años, todo ello se asocia a una mayor prevalencia de asma. Sin embargo, cuando todos estos factores socioeconómicos y medioambientales son controlados usando análisis de regresión múltiple, el riesgo mayor de asma entre los niños negros se reduce y no alcanza diferencias estadísticamente significativas con la población blanca. De ahí se deduce que los factores socioeconómicos tienen una gran influencia en el desarrollo de la enfermedad⁹⁴⁻⁹⁵.

Estas diferencias socioeconómicas se observan en diferentes zonas del mundo. La mortalidad por asma y los ingresos hospitalarios por la enfermedad son mayores entre los niños nativos y Maoríes en Nueva Zelanda, que entre los niños con ascendencia europea y con nivel económico más alto. Estas diferencias no son explicables por las diferencias en la prevalencia de asma entre las diferentes razas. Un hecho importante es que la población indígena recibe menor tratamiento profiláctico que la europea y tiene menor acceso a hospitales. Nuevamente los factores socioeconómicos relacionados son más influyentes que la propia etnia per se⁹⁶.

Factores socio-económicos

Ya han sido mencionados en el apartado anterior. Algunos autores no comparten totalmente esta idea, así Mitchell y cols no encuentran relación entre el nivel socioeconómico y el diagnóstico de asma, sin embargo sí encuentran relación con la prevalencia y la duración de las sibilancias en los niños. Además sí encuentran las diferencias en cuanto al uso de

medicación sobre todo profiláctica en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos⁹⁷.

Por otra parte, la presencia de asma relacionada con los ácaros del polvo es más frecuente en clases bajas con sistemas de calefacción más precarios, según se ha puesto de manifiesto en estudios llevados a cabo en el Reino Unido⁹⁸.

Factores Medioambientales

El asma constituye una enfermedad con etiopatogenia multifactorial en cuya expresión intervienen factores tanto genéticos como medioambientales⁹⁹.

Las reacciones alérgicas pueden ser el resultado de la exposición a alérgenos en personas que están genéticamente predispuestas. La presencia de dichos agentes sensibilizantes en el medio ambiente es necesaria para adquirir la sensibilización.

El contacto precoz con ácaros del polvo en la infancia incrementa la probabilidad de tener asma. También influye el contacto con animales de compañía. Sin embargo, la exposición a alérgenos provoca manifestaciones clínicas en menos de un tercio de los sujetos expuestos, lo que sugiere que los factores genéticos tienen una indudable importancia. Además de con alérgenos, el contacto con humo de tabaco o polutantes atmosféricos (ozono, SO₂, NO₂, u otras partículas de la combustión de carburantes) contribuyen a la sensibilización. También se ha descrito la influencia de las infecciones virales en la infancia (principalmente por Virus Sincitial Respiratorio) en la aparición de asma¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

La influencia del medio ambiente, sobretodo si se asocia a hábito tabáquico materno y el déficit de IgA tiene su mayor influencia en el desarrollo de la enfermedad cuando se produce en los primeros 6 meses de vida¹⁰².

Los últimos estudios muestran un incremento significativo de las enfermedades atópicas. Además de la exposición a alérgenos medioambientales, están teniendo cada vez más importancia los agentes sensibilizantes que se encuentran en el interior de los edificios, ya que por los cambios de vida en el mundo occidental, es aquí donde transcurre la mayor parte de la vida de las personas¹⁰³⁻¹⁰⁴. En este sentido, el uso de sistemas de calefacción y aire acondicionado se ha relacionado con el aumento de algunas enfermedades pulmonares¹⁰⁵.

En varios trabajos se ha implicado la estación del año en el momento del nacimiento con la aparición posterior de sintomatología. En Suecia la prevalencia de Asma y Rinitis alérgica se analizó en relación al mes de nacimiento en 2 cohortes de hombres de 18 años, nacidos en 1953 y 1963. La mayor prevalencia de asma ocurría en los nacidos en los meses de Agosto y Enero, mientras que la rinitis alérgica aparecía con más frecuencia si habían nacido en Mayo o Noviembre. Esta influencia del mes de nacimiento en la aparición de sensibilización era máxima a los 6 años y no se apreciaba antes de los 2 años o después de los 10. Estos resultados apuntan a la posible existencia de un factor estacional coadyuvante en el desarrollo de patología alérgica¹⁰⁶.

Otro factor importante relacionado parece ser el contacto precoz con polvo doméstico y la sensibilización a ácaros. El departamento de Ciencias Medioambientales y Fisiología de la Universidad de Harvard realizó un trabajo en 1989 en el que se examinaba la relación entre la cantidad medida de polvo doméstico y la aparición de síntomas y enfermedades

respiratorias en una cohorte de 4625 niños con edades comprendidas entre 8 y 12 años. Se encontró que esta relación era grande, con Odds Ratio entre 1.27 y 2.12 para la existencia de hongos y de 1.23 a 2.16 con la cantidad de polvo doméstico y ácaros. Estas proporciones aparecían después de eliminar posibles factores intercurrentes como tabaco materno, edad, sexo y factores educacionales. En este estudio se concluyó que el contacto precoz con polvo doméstico es un fuerte predictor de la aparición de sintomatología respiratoria en niños¹⁰⁷.

Habito tabáquico materno

La incidencia de patología respiratoria (tos y antecedentes de bronquitis) es mayor en los hijos de padres fumadores y este hecho tiene mucha más importancia en el desarrollo de patología pulmonar que el que pueden tener los polutantes atmosféricos¹⁰⁸.

El abandono del hábito tabáquico en el medio familiar es una de las medidas no farmacológicas más importantes recomendadas para disminuir la incidencia de Asma. Ya se ha mencionado la relación del tabaco con tos, sibilancias e infecciones respiratorias en la infancia. Además este aumento de síntomas esta en relación al número de cigarrillos consumido.

Los niveles de IgE en el cordón umbilical de niños cuyas madres han fumado durante el embarazo, se encuentran significativamente elevados¹⁰⁹.

Por otra parte, el consumo de cigarrillos no sólo se correlaciona con una mayor incidencia de la enfermedad, con un mayor uso de medicación y con la aparición en edades más tempranas de asma, sino que además influye en la mayor gravedad del asma, medido como el número de hospitalizaciones, ya que estas aumentan en los niños con madres fumadoras¹¹⁰⁻¹¹¹⁻¹¹².

Tendencias en la prevalencia de asma

No son muchos los estudios realizados con el objeto de conocer las características del asma en adultos. Las dificultades para obtener una muestra adecuada en adultos son mayores que en niños, y el asma puede confundirse con síntomas debidos a enfermedades obstructivas provocadas por el hábito tabáquico. Dodge y Burrows¹¹³ encuentran muchas diferencias en la prevalencia de asma y sibilancias, según un diagnóstico realizado por un médico, incluso en grupos jóvenes; entre las personas de 20-24 años, un 5% tenía asma, un 12% disnea con sibilancias, un 25% tenía sibilancias fuera de los resfriados y un 42% tenía sibilancias durante los resfriados. Ya que la bronquitis crónica y el enfisema son raros por debajo de los 35 años, la mayoría de los individuos con síntomas sugestivos deberían tener asma.

En individuos mayores, hay gran solapamiento entre el diagnóstico de asma, bronquitis crónica y enfisema, lo que lleva tanto a un infra como sobrediagnóstico de la enfermedad¹¹⁴.

La siguiente tabla muestra los estudios de Prevalencia de asma y sibilancias en adultos en los años 80:

<i>Localización</i>	<i>Edad</i>	<i>Prevalencia</i>
Buselton, Australia ¹¹⁵ .	18-88	5.9% (síntomas + Hiperreactividad)
Tucson, Estados Unidos ¹¹⁴ .	>20	3.0-7.9% Según edad.
Lebanon, Estados Unidos ¹¹⁶ .	>7	5.6% Asma, 21,3% sibilancias.
NHANES, Estados Unidos ¹¹⁷ .	25-74	2.6%
Saskatoon, Canada ¹¹⁸ .	20-29	2.7% actual y 9.3% acumulada.
Finlandia ¹¹⁹ .	19	1.8%
Suecia ¹²⁰ .	17-20	2.8%

Estudios posteriores parecen reflejar un aumento en estos porcentajes de asma y sibilancias.

En centroeuropa, la incidencia de asma es de un 5.5% por 100.000 habitantes. El número de camas hospitalarias empleadas en asma es de 0.6 por 100.000 habitantes y año¹²¹.

En otro estudio, se analizaron a 704 escolares mediante la recogida de síntomas y pruebas de provocación inespecífica con carbacol. Esta información se comparó con el diagnóstico de asma efectuado por sus médicos de familia. La prevalencia de asma era de un 4.97%, con preponderancia en el sexo masculino. La disnea constituía un síntoma particularmente sensible (77%). La presencia de disnea tras ejercicio era el síntoma más específico (99%). La combinación del test de carbacol y los síntomas ofrecía una sensibilidad del 92% y una especificidad del 75%¹²².

Estudios de prevalencia de síntomas llevados a cabo en Reino Unido, revelan una frecuencia de personas con diagnóstico de bronquitis crónica del 3.9% en hombres y 2.1% en mujeres. El diagnóstico de asma era de 4.7% en hombres y 3.3% en mujeres. Sin embargo habían padecido sibilancias en el año anterior un 18% en hombres y un 15% en mujeres y el uso de broncodilatadores lo realizaba un 12% de los encuestados¹²³⁻¹²⁴.

En algunos países se han realizado estudios con varios años de diferencia, revelando que la prevalencia de la enfermedad se había incrementado. En Gales en 1973 se estudiaron a niños con 12 años, repitiéndose en el mismo área en 1988. La prevalencia de sibilancias había aumentado de un 17% a un 22%. La historia de asma en los últimos 12 meses había pasado de un 4% a un 9%. También encontraron incrementos en la prevalencia de otras enfermedades atópicas: Eccema de un 5% a un 16%; rinitis alérgica de un 9% a un 15%¹²⁵.

Durante los años 70 la mortalidad por asma en USA declinó de un 7.8% por año ($\pm 1.0\%$), este descenso fue mayor entre las mujeres y en las razas distintas a la blanca. En cambio, en la década de los 80, la mortalidad se incrementó en un 6.2% por año ($\pm 1.2\%$), y este aumento fue más notable entre el grupo de edad de 5 a 14 años que en el grupo comprendido entre 15 y 34 años. Los cambios producidos en la nueva codificación aparecida en la Clasificación Internacional de enfermedades o una mayor «tendencia» por parte de los médicos a diagnosticar la enfermedad no son suficientes para explicar estos hechos¹²⁶⁻¹²⁷.

En la región de Vancouver (Canadá) se revisaron las visitas a los servicios de Urgencia en el periodo comprendido entre 1984 y 1986. Las afecciones respiratorias supusieron un 2.7% de todas las urgencias y de ellas el 41.3% eran debidas a crisis de asma¹²⁸.

Especialmente significativo y que ha motivado muchos trabajos han sido las dos

«epidemias» de aumento de la mortalidad ocurridos en Nueva Zelanda desde 1960. Durante los *picos* de mortalidad, ésta se multiplicaba por 4 con respecto a lo habitualmente encontrado. Entre 1960 y 1985 los ingresos hospitalarios se habían incrementado en 20 veces entre la población infantil y 3-4 veces entre los adultos. Asimismo, las ventas de medicación antiasmática sufrió un incremento importante, sobretodo en la última parte de los años 70, achacándose a un mayor consumo de broncodilatadores el aumento de la mortalidad, aunque esto último no parece exacto y más bien el mayor consumo de broncodilatadores puede ser una consecuencia del mayor número de pacientes afectados y además con asma más severa¹²⁹⁻¹³⁰⁻¹³¹⁻¹³².

Se estima que sobre un 10% de la población de los países occidentales podría precisar de medicación para el *asma* en algún momento de su vida¹³³.

En los últimos años parece cobrar más fuerza la hipótesis de que se está produciendo un verdadero incremento en la incidencia y *Prevalencia de Asma*, y esto ocurre en países y áreas muy diferentes. Son múltiples los trabajos aparecidos en los que se refuerzan los argumentos en este sentido¹³⁴⁻¹³⁵⁻¹³⁶⁻¹³⁷⁻¹³⁸⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁻¹⁴²⁻¹⁴³⁻¹⁴⁴.

B.- JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Parece evidente según lo expuesto anteriormente, que existe un incremento en las tasas de incidencia y mortalidad por asma en diferentes países. A pesar de contar con más y mejores recursos terapéuticos, esta enfermedad ha ido creciendo, al contrario de lo que ocurre con otras enfermedades.

Planteamos la hipótesis de que estas tendencias son debidas probablemente a un aumento en la prevalencia del asma.

No existen datos en nuestra zona sobre la prevalencia de enfermedades respiratorias. Por otra parte, siempre existen dificultades a la hora de comparar resultados con los obtenidos por otros grupos de trabajo. Por ello se diseñó el Estudio Europeo del Asma (ECRHS-European Community Respiratory Health Survey); se trata de un estudio multicéntrico transversal realizado sobre población general en 48 áreas de 22 países diferentes que pretende determinar las variaciones en la prevalencia y factores de riesgo de asma en Europa en base a un mismo protocolo de trabajo y la misma metodología en el estudio. Esto tiene la ventaja de que los datos de cada centro pueden ser comparables con los datos de los otros centros, lo que puede hacer posible una mejor valoración de los resultados. Además se usan métodos estandarizados de investigación en diferentes zonas.

Nuestro centro forma parte de este trabajo, con la misión concreta de analizar la prevalencia de Asma en la zona de Sevilla, donde no existen datos al respecto.

C.- OBJETIVOS CONCRETOS

OBJETIVOS CONCRETOS

1.- Determinar la prevalencia de Asma, sintomatología respiratoria y labilidad bronquial en nuestra población.

2.- Estimar la exposición a alérgenos, nivel de sensibilización en la población y su relación con el asma.

3.- Analizar la influencia de posibles factores de riesgo con la presencia de síntomas/ hiperreactividad bronquial o con sensibilidad cutánea/IgE sérica. Estos factores incluirán condiciones de la vivienda, trabajo, tener animales domésticos, uso de medicación antiasmática e historia de infecciones.

D.- MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado un estudio transversal sobre la prevalencia de asma en la zona de Sevilla. Asumiendo que dicha prevalencia fuera de un 5% oscilando entre un 2.5% y un 10%, se requiere una muestra de 1500 hombres y 1500 mujeres en edades comprendidas entre 20 y 44 años para que los resultados sean estadísticamente significativos.

Nuestra muestra inicial la compusieron 2000 personas de cada sexo, seleccionadas de manera aleatoria a partir de las listas del censo municipal de Sevilla a 1 de Enero de 1992.

El trabajo se ha dividido en 2 fases.

FASE I.

En esta fase se pretendió estimar la frecuencia de síntomas respiratorios en nuestra población. Para ello se envió a cada una de las 4000 personas seleccionadas aleatoriamente un cuestionario por correo. Esta fase de «screening» se llevó a cabo durante todo el año 1992. Se hicieron hasta 3 envíos sucesivos de cartas a cada una de las personas seleccionadas que no habían respondido a alguna de las anteriores, con un intervalo de 2 meses entre cada una de ellas. Si tras el envío de la tercera carta seguíamos sin obtener respuestas, pasamos a intentar contactar con ellos mediante el empleo del teléfono. Los estudios de repetibilidad realizados en pruebas piloto indicaron que la concordancia correo-teléfono es muy elevada en el cuestionario empleado en el ECRHS; el índice Kappa, que es una medida de concordancia global que tiene en cuenta la concordancia atribuible al azar alcanzó valores entre 0.66 y 1 en el cuestionario de este estudio administrado primero por correo y luego por teléfono.

Todas las preguntas del cuestionario han sido extraídas del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUATLD¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases), sometido a validación para estudios epidemiológicos. En estos trabajos se encontró que el síntoma que mejor se correlaciona con la presencia de hiperreactividad bronquial es el despertarse a consecuencia de un ataque de falta de aire. Por este motivo es uno de los síntomas elegidos para determinar la prevalencia de sintomatología sugestiva de asma.

Se consideraron no elegibles, y por tanto se han eliminado de la muestra, a todos aquellos individuos del censo que estaban fuera del rango de edad y aquellos que se mudaron o trasladaron fuera de la zona con anterioridad a la realización del muestreo, según información obtenida del propio individuo, familiar o conocido.

Se define como **no respuesta** a los individuos elegibles para el estudio pero con los que no se pudo contactar en ninguno de los envíos por correo o teléfono. Se subclasificó la no respuesta en las siguientes categorías:

- a.- No colabora (negativa rotunda a participar).
- b.- Ausente temporalmente (por motivos de trabajo o estudios).
- c.- Mudado (cambio de domicilio posterior a la fecha de muestreo).
- d.- Fallecido (posteriormente a la fecha de muestreo).
- e.- Ilocalizable (imposible de contactar con el individuo tras agotar los envíos postales, más 4 llamadas telefónicas en diferentes horarios).
- f.- Incapacitado (criterio de exclusión por deficiencia física o psíquica).

El cuestionario enviado es el siguiente:

1. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho alguna vez en los últimos **12 meses** ?

Si «NO» pasar a la pregunta 2; Si «SI»:

1.1. ¿Ha tenido falta de aire cuando estaban presentes los silbidos o pitos?

1.2. ¿Ha tenido silbidos o pitos cuando **no** estaba resfriado?

2. ¿Se ha despertado por la noche con una sensación de opresión o tirantez en el pecho alguna vez en los últimos **12 meses**?

3. ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos **12 meses**?

4. ¿Se ha despertado por la noche por un ataque de tos alguna vez en los últimos **12 meses**?

5. ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos **12 meses**?

6. ¿Toma actualmente alguna medicina (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el **asma**?

7. ¿Tiene alguna alergia nasal incluyendo rinitis?

8. ¿Cual es su **fecha de nacimiento**?

9. ¿Que dia es **hoy**?

10. ¿Es usted hombre o mujer?

Una vez concluida esta primera fase se ha realizado un estudio de no respuestas, tomando una muestra aleatoria de 50 individuos de entre los clasificados como no respuestas y se ha hecho una búsqueda exhaustiva de los mismos con el objeto de obtener información de ellas, tanto de sus edades así como de la sintomatología y toma de medicación. Este estudio se ha realizado para estimar el posible sesgo que produciría la población que no responde sobre los resultados finales.

FASE 2.

En esta fase se han estudiado a un mínimo de 250 personas seleccionadas de manera aleatoria de entre las que responden a la fase 1. Las hemos dividido en 2 grupos:

— *Sintomáticos*: Aquellos que responden de manera **afirmativa** a las preguntas 3,5 o 6 del cuestionario screening.

— *Asintomáticos*: Aquellos que responden de manera **negativa** a las preguntas 3, 5 o 6 del cuestionario screening.

Esta Fase del estudio consta de varias partes:

1.- Primero se ha llevado a cabo una entrevista personal con la cumplimentación de un **cuestionario principal** ampliado en el que se ha obtenido información a cerca de síntomas e historia clínica, hábito tabáquico, ocupación y estatus social, medicación y uso de servicios sanitarios. (Apendice 1).

2.- Pruebas de Alergia. Constan de 2 partes:

a: Extracción de sangre para medición de IgE total y específica contra alérgenos. Se extrayeron 10 ml de sangre recolectándose en tubos de vidrio sin anticoagulante (Vacutainer Becton Dickinson Cat No. 6430). Posteriormente se centrifugaron a 3000 rpm

durante 15 minutos, se extrajo el suero mediante pipeta y se fraccionó en aliquotas en tubos Sarsted de 2 ml. La cuantificación de IgE total y específica se realizó mediante método ELISA (Pateur Diagnósticos, Madrid).

b: Pruebas cutáneas. Se llevaron a cabo mediante Phazets (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia). Son lancetas de acero inoxidable revestidas con un alérgeno liofilizado, cuya penetración máxima en epidermis es de 1 mm. Los alérgenos están biológicamente caracterizados y estandarizados. La cantidad de alérgeno en cada lanceta es siempre la misma para cada alérgeno. Todas las pruebas cutáneas se realizaron con la misma batería de Phazets, suministradas especialmente para el estudio.

Previamente, el personal encargado de la realización de las pruebas cutáneas hizo las pruebas en 40 voluntarios, obteniendo un coeficiente de variación del 20%. Se acepta hasta un 30% de coeficiente de variación en la realización de los test cutáneos¹⁴⁷.

Los alérgenos específicos han sido:

- e1 Gato
- m2 Cladosporium herbarum
- g6 Hierba timotea
- t3 Abedul
- w1 Ragweed común
- g5 Lolium
- g8 Poa
- d1 Dermatofagoides pteronyssinus.
- m6 Alternaria tenuis
- t9 Olivo
- w21 Parietaria
- **Control positivo:** Histamina.
- **Control negativo:** Phazet no revestida.

Las lancetas se colocaron con un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel, realizando presión durante aproximadamente 1 segundo. La lectura se realizó transcurridos 15 minutos, repasando el perímetro del halo con un bolígrafo o rotulador fino, siempre con el mismo orden que la aplicación de los phazets. Posteriormente se colocó una cinta transparente adhesiva sobre la piel y se transfirieron las marcas a una hoja de anotaciones.

Se midió el diámetro de dicho halo en mm en su punto de mayor amplitud y el segundo diámetro a 90° desde el punto medio del anterior. Se registraron ambos diámetros en mm, aproximando en mm al más cercano (p.e entre 1.0 y 1.4 se anotó 1 mm; entre 1.5 y 1.9 se anotó 2 mm).

Se consideró un test cutáneo como positivo sólo a aquel cuyos diámetros fueron mayores de 3 mm.

El control positivo se hizo con histamina a una concentración de 10 mgr/dl.

3. Pruebas de función pulmonar (Apéndice 2). Se realizó una espirometría forzada, registrando en Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la capacidad vital forzada (FVC) y el pico de flujo espiratorio (PEF). Posteriormente y dentro de la misma sesión se realizó un test de provocación inespecífica con metacolina.

ANALISIS

Una vez comprobados los datos hemos realizado los siguientes analisis:

a- Analizamos la PREVALENCIA de sintomatología respiratoria y ASMÁTICA en nuestra población.

b- Estudiamos la distribución de síntomas y labilidad bronquial en relación a: EDAD, SEXO, HABITO TABAQUICO, DIAMETRO MEDIO DEL HABON PARA TODOS LOS ALERGENOS, EXCRECION DE SODIO, POTASIO, CALCIO Y CREATININA.

c- Distribución de la sensibilidad cutánea e IgE sérica en relación a EDAD, SEXO, TABACO, HABITO TABAQUICO MATERNO Y PATERNO.

Todos los analisis estadísticos se han realizado mediante el paquete estadístico EPIINFO 5. Se consideró la significación estadística a partir de $p < 0.05$. Hemos considerado la frecuencia de sintomatología respiratoria al porcentaje de personas con síntomas entre todos los encuestados y por año. Las variables no paramétricas se han analizado mediante test de la Chi-cuadrado. La influencia de un factor sobre otro se han expresado como Odds-Ratio con intervalo de confianza al 95%. Las variables paramétricas con el test ANOVA para datos distribuidos normalmente y Kruskal-Wallis y U de Mann- Withney para datos distribuidos no normalmente. En aquellos casos en los que se a aplicado una correlación esta se ha hecho mediante el test de correlación de Pearson.

Apéndice 1: Cuestionario principal.

Formulario de consentimientos voluntarios.

Yo, de..... por la presente plena y libremente acepto participar en el Estudio Europeo de Salud Respiratoria.

Comprendo y reconozco que el estudio está diseñado para incrementar los conocimientos médicos.

Advierto que puedo renunciar a este consentimiento en cualquier momento durante la realización de las siguientes pruebas.

Reconozco que el propósito de este estudio, los efectos y los riesgos de las pruebas y la naturaleza y propósito de las mismas me han sido completamente explicadas por y que he tenido oportunidad de discutir estos asuntos con el/ella.

Acepto participar en todas las pruebas que se me han descrito excepto (dejar en blanco de otro modo).

He recibido explicación escrita de estos asuntos, una copia de la cual esta adherida a este impreso.

Firmado.....

Hago constar que he explicado al voluntario la naturaleza y efectos de las pruebas que él/ella llevará a cabo.

Firmado.....

Fecha..... lugar.....

Silbidos y opresión o tirantez en el pecho

1. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho alguna vez en los últimos **12 meses**?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 2, SI «SI»:

1.1 ¿Ha tenido falta de aire cuando estaban presentes los silbidos o pitos?

1.2 ¿Ha tenido estas silbidos o pitos cuando **no** estaba resfriado?

2. ¿Se ha despertado con una sensación de opresión o tirantez en el pecho alguna vez en los últimos **12 meses**?

Falta de aire

3. ¿Ha tenido algún ataque de falta de aire durante el día estando en reposo alguna vez en los últimos **12 meses**?

4. ¿Ha tenido algún ataque de falta de aire después de hacer ejercicio físico en los últimos **12 meses**?

5. ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos **12 meses**?

Tos y expectoración

6. ¿Se ha despertado por un ataque de tos alguna vez en los últimos **12 meses**?

7. ¿Tose **habitualmente** al levantarse por la mañana durante el invierno?

SI DUDOSO, USAR LA PREGUNTA 8.1 PARA CONFIRMAR

8. Tose **habitualmente** de día o de noche durante el invierno?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 9, SI «SI»:

8.1 ¿Ha tenido esta tos la mayoría de los días al menos 3 meses cada año?

9. ¿**Acostumbra** a arrancar o sacar esputos al levantarse por la mañana durante el invierno?
SI DUDOSO, USAR LA PREGUNTA 10.1 PARA CONFIRMAR
10. ¿**Acostumbra** a arrancar o sacar esputos durante el día o la noche en invierno?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 11, SI «SI»:
- 10.1 ¿Arranca o expectora así la mayoría de los días al menos 3 meses cada año?
Respiración
11. ¿Tiene problemas con su respiración?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 12, SI «SI»:
- 11.1 Tiene este problema
- A) Continuamente, nunca respira totalmente bien
- B) A menudo, pero siempre se recupera completamente
- C) Sólo de vez en cuando
12. ¿Tiene usted dificultad para caminar por una causa diferente a una enfermedad cardíaca o pulmonar?
SI «SI»: 12.0 CAUSA _____
Y PASAR A LA PREGUNTA 13
- SI «NO»:**
- 12.1 ¿Se cansa por falta de aire cuando camina rápido en terreno llano o sube una pendiente suave?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 13, SI «SI»
- 12.1.1 ¿Le falta el aire al andar en terreno llano con gente de su misma edad?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 13, SI «SI»
- 12.1.1.1 ¿Tiene que parar a respirar cuando camina a su propio paso en terreno llano?
Asma
13. ¿Tiene o ha tenido alguna vez asma?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 14, SI «SI»
- 13.1 ¿Ha sido confirmada por un médico?
- 13.2 ¿Qué edad tenía cuando tuvo su primer ataque de asma?
- 13.3 ¿Qué edad tenía cuando tuvo su último ataque de asma?
- 13.4.1-6 ¿En qué meses del año suele tener ataques de asma?
- 13.4.1 Enero/Febrero
- 13.4.2 Marzo/Abril
- 13.4.3 Mayo/Junio
- 13.4.4 Julio/Agosto
- 13.4.5 Septiembre/Octubre
- 13.4.6 Noviembre/Diciembre
- 13.5 ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos **12 meses**?
SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 13.6, SI «SI»:
- 13.5.1 ¿Cuántos ataques de asma ha tenido en los últimos **12 meses**?
- 13.6 ¿Toma alguna medicación (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el asma?

Otras condiciones

14. ¿Tiene alergias nasales, incluyendo rinitis?
15. ¿Ha tenido alguna vez eccema u otro tipo de alergia en la piel?
16. ¿Es alérgico a las picaduras o mordiscos de insectos?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 17, SI «SI»:

- 16.1 ¿A qué insecto? _____
- 16.2.1-3 ¿Qué tipo de reacción le produce?
 - 16.2.1 Dificultad respiratoria, sensación de debilidad, nauseas o fiebre
 - 16.2.2 Enrojecimiento, picor o hinchazón en el lugar de la picada
 - 16.2.3 Otros

17. ¿Ha tenido alguna vez dificultad al respirar después de tomar medicinas?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 18, SI «SI»:

- 17.1 ¿Qué medicinas?

Hábito tabáquico de sus padres

18. ¿Fumaba su padre con regularidad durante su infancia?
19. ¿Fumaba su madre con regularidad durante su infancia o antes de que usted naciera?

SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 20, SI «SI»:

- 19.1 Cuando su madre estaba embarazada, (en concreto de usted), ella:
 - A) Dejó de fumar antes de quedar embarazada
 - B) Disminuyó o dejó de fumar durante el embarazo
 - C) Siguió fumando igual durante el embarazo
 - D) No sabe

Un poco más sobre usted

20. ¿Cuándo nació?
21. ¿En qué país nació?
22. ¿Es usted hombre o mujer?
23. ¿Cuántos hermanos varones tiene o tuvo?

SI «00» PASAR A LA PREGUNTA 24, DE OTRO MODO

- 23.1 ¿Cuántos hermanos varones **mayores** que usted?
- 23.2 ¿Cuántos hermanos varones **menores** que usted?
- 23.3 ¿Cuántos de sus hermanos varones tuvieron asma?
- 23.4 ¿Cuántos de sus **otros** hermanos varones tuvieron eczema, alergia cutánea o nasal o rinitis?

24. ¿Cuántas hermanas tiene o tuvo?

SI «00» PASAR A LA PREGUNTA 25, DE OTRO MODO:

- 24.1 ¿Cuántas hermanas **mayores** que usted?
- 24.2 ¿Cuántas hermanas **menores** que usted?
- 24.3 ¿Cuántas de sus hermanas tuvieron asma?
- 24.4 ¿Cuántas de sus otras hermanas tuvieron eczema, alergia cutánea o nasal?

25. ¿Tuvo su madre asma?
26. ¿Tuvo su madre eczema, alergia cutánea o nasal o rinitis?
27. ¿Tuvo su padre asma?

28. ¿Tuvo su padre eczema, alergia cutánea o nasal o rinitis?
29. ¿Compartía habitualmente su dormitorio con niños **mayores** que usted cuando usted tenía menos de 5 años?
30. ¿Fue a la escuela, parvulario o jardín de infancia con otros niños cuando usted tenía menos de 5 años?
31. ¿Tuvo alguna infección respiratoria importante antes de los 5 años?
32. ¿Es usted estudiante a tiempo completo?

SI «SI» PASAR A LA PREGUNTA 32.7, SI «NO»:

32.1 ¿A qué edad dejó de estudiar a tiempo completo?

32.2 ¿Trabaja actualmente? (Para alguien o por cuenta propia)

SI «SI» PASAR A LA PREGUNTA 32.3, SI «NO»:

32.2.1 ¿Está actualmente buscando trabajo?

32.3 ¿Cual es su actual trabajo o cual fue su último trabajo? (Sea tan preciso como sea posible) _____

32.4 ¿Usted es o fue

A) un gerente trabajando por cuenta ajena?

B) un capataz o supervisor trabajando por cuenta ajena?

C) trabaja por cuenta ajena, pero no es ni gerente, ni supervisor, ni capataz?

D) trabajador por cuenta propia?

32.5 ¿Alguna vez estar en el trabajo le ha producido silbidos o pitos u opresión o tirantez en el pecho?

32.6 ¿Alguna vez ha tenido que cambiar o dejar su trabajo porque afectaba a su respiración?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 32.7; SI «SI»:

32.6.1 ¿Cual fue este trabajo? (sea tan preciso como sea posible)

32.7 ¿Ha trabajado alguna vez exxpuesto a vapores, gases, polvo o humos?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 33; SI «SI»:

32.7.1 ¿Cual fue este trabajo? (sea tan preciso como sea posible)

Su hogar

33. ¿Cuantos años hace que vive en su actual vivienda?

34. ¿Cuantos años hace que vive en la misma ciudad?

35. ¿Cuando fue construida su vivienda actual?

A) Antes de 1960

B) 1961-1970

C) 1971-1980

D) 1981 o posterior

E) no sabe

36. El edificio donde vive es:

A) una casa móvil

B) una casa unifamiliar separada de cualquier otra

C) una casa unifamiliar adherida a una o más casas

D) un edificio para 2 familias

- E) un edificio para 3 o 4 familias
- F) un edificio para 5 o más familias
- G) un barco, tienda o furgoneta
- H) otros

37.1-3 En su casa hay:

- 37.1 Calefacción central
- 37.2 Calefacción por aire
- 37.3 Aire acondicionado

38.1-7 ¿Cual de los siguientes combustibles usa para calefacción o para calentar el agua?

- 38.1 carbón o madera
- 38.2 gas
- 38.3 radiadores eléctricos
- 38.4 calentador de parafina
- 38.5 caldera de gas
- 38.6 caldera de aceite
- 38.7 otros

39. ¿Que tipo de combustible usa mayoritariamente para cocinar?

- A) combustible sólido (carbón o madera)
- B) gas
- C) electricidad
- D) parafina
- E) otros

40. ¿Tiene extractor encima de la cocina?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 41, SI «SI»:

40.1 Al cocinar, usa el extractor

- A) siempre?
- B) algunas veces?
- C) nunca?

40.2 ¿Su extractor saca el humo fuera de la casa?

41.1-5 La habitación de su vivienda en al que usted pasa la mayor parte del día, ¿tiene

- 41.1 moqueta en todo el suelo?
- 41.2 alfombras?
- 41.3 doble cristal?
- 41.4 cortinas?
- 41.5 muebles tapizados o forrados con tela conteniendo lana, espuma etc?

42.1-5 ¿Tiene su dormitorio

- 42.1 moqueta en todo el suelo?
- 42.2 Alfombras?
- 42.3 doble cristal?
- 42.4 cortinas?
- 42.5 muebles tapizados o forrados con tela conteniendo lana, espuma etc?

43. ¿Duerme con las ventanas abiertas por la noche en invierno

- A) siempre?
 - B) algunas veces?
 - C) sólo ocasionalmente?
44. ¿Ha habido algún problema con el agua en su casa, por ejemplo: rotura de cañerías, goteras o inundaciones?
- SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 45, SI «SI»:**
- 44.1 ¿Ha habido algún problema con el agua en los últimos **12 meses**?
45. ¿Tiene bodega o sótano?
- SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 46, SI «SI»:**
- 45.1 ¿Alguna vez se ha acumulado agua en el sótano?
- SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 46, SI «SI»:**
- 45.1.1 ¿Ha ocurrido estos en los últimos **12 meses**?
46. ¿Ha habido alguna vez moho en alguna parte dentro de la casa (excepto alimentos)?
- SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 47, SI «SI»:**
- 46.1.1-6 ¿A que habitaciones afectó?
- 46.2 ¿Ha habido moho en alguna parte dentro de la casa en los últimos **12 meses**?
47. ¿Usa humidificador del aire?
- SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 48, SI «SI»:**
- 47.1 ¿Que tipo de humidificador usa?
- A) humidificador instalado en su sistema de calefacción
 - B) aparato portátil que produce vapor frio
 - C) aparato portátil que produce vapor caliente
 - D) otros
- 47.2 ¿Cuando usa humidificador?
- A) solo cuando alguien está enfermo en esa habitación
 - B) para humidificar la casa
 - C) otros
48. ¿Tiene algún gato?
- SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 49, SI «SI»:**
- 48.1 ¿permite a su gato entrar en su dormitorio?
- 48.2 ¿Permanecen sus gatos fuera de casa?
49. ¿Tiene algún perro?
- SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 50, SI «SI»:**
- 49.1 ¿Permite a su perro entrar en su dormitorio?
- 49.2 ¿permanecen sus perros fuera de casa?
50. ¿Tiene algún pájaro?
- SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 51, SI «SI»:**
- 50.1 De los pájaros que tiene, ¿alguno está dentro de la casa?
51. 1-12 Cuando usted era pequeño, ¿tenía alguien en su casa alguno de los siguientes animales?
- 51.1 gatos
- 51.2 perros

- 51.3 caballos
- 51.4 pájaros
- 51.5 cobayas
- 51.6 hamsters
- 51.7 ratones
- 51.8 ratas
- 51.9 conejos
- 51.10 ratas de cloaca
- 51.11 hurones
- 51.12 otros

Animales, polvo y plumas

52.1-6 Cuando esta cerca de animales (p.e. gatos, perros, caballos), cerca de plumas (incluyendo almohadas, colchas o edredones) o en zonas de la casa con polvo, ¿usted siempre

- 52.1 empieza a toser?
- 52.2 empieza a tener silbidos o pitos?
- 52.3 tiene sensación de opresión o tirantez en el pecho?
- 52.4 empieza a sentir falta de aire?
- 52.5 le gotea o se le tapa la nariz o empieza a estornudar?
- 52.6 le pican o le lloran los ojos?

Arboles, cespéd, plantas, flores y polen

53.1-6 Cuando está cerca de árboles, cespéd o flores o cuando hay mucho polen alrededor, ¿usted **siempre**

- 53.1 empieza a toser?
- 53.2 empieza a tener silbidos o pitos?
- 53.3 tiene sensación de opresión o tirantez en el pecho?
- 53.4 empieza a sentir falta de aire?
- 53.5 le gotea o se le tapa la nariz o empieza a estornudar?
- 53.6 le pican o le lloran los ojos?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 54, SI «SI» A ALGUNA DE ELLAS:

53.6 ¿En qué estación del año le ocurre?

Dieta

54. ¿Con que frecuencia consume comida envasada, ya sea comida enlatada o platos congelados precocinados?

- A) cada día o la mayoría de los días
- B) una o más veces a la semana
- C) menos de una vez a la semana

55. ¿Con que frecuencia toma bebidas dulces con gas?

- A) cada día a la mayoría de los días
- B) una o más veces a la semana
- C) menos de una vez a la semana

56. ¿Come o pica algo entre comidas?

SI «NO» PASAR ALA PREGUNTA 57, SI «SI»:

56.1-3 ¿Cual de los siguientes alimentos suele tomar entre comidas al menos una vez a la semana?

56.1 aceitunas, embutidos, queso, patatas, galletas saladas o frutos secos

56.2 caramelos, chocolates o galletas dulces

56.3 fruta o vegetales

57. ¿Ha tenido alguna enfermedad o trastorno causado por alguna/s comida/s **en concreto**?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 58, SI «SI»:

57.1 ¿Acostumbra a tener la misma enfermedad o trastorno siempre que toma este tipo de comida?

57.2 ¿Que tipo de comida era?

57.3 ¿Esta enfermedad o trastorno incluía

57.3.1 una erupción o escozor en la piel?

57.3.2 diarrea o vómitos?

57.3.3 goteo o nariz tapada?

57.3.4 dolores de cabeza intensos?

57.3.5 falta de aire?

57.3.6 otros

Habito tabáquico

58. ¿Fuma o ha fumado durante más de un año?

(«Si» significa: al menos 20 paquetes de cigarrillos o 360 gramos de tabaco en toda su vida, o al menos un cigarrillo al día o un puro a la semana durante un año)

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 59, SI «SI»:

58.1 ¿A que edad empezó a fumar?

58.2 ¿Fuma actualmente (como mínimo desde **hace un mes**)?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 58.3.1, SI «SI»

58.2.1-4 ¿Cuánto fuma actualmente en promedio?

58.2.1 número de cigarrillos al día

58.2.2 numero de puritos al día

58.2.3 número de puros a la semana

58.2.4 tabaco en pipa

58.3 ¿Ha dejado o disminuido de fumar?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 58.4, SI «SI»:

58.3.1 ¿Que edad tenía cuando dejó de fumar o empezó a fumar menos?

58.3.2.1-4 Durante todo el tiempo que fumó (antes de que lo dejara o fumara menos), ¿cuánto fumaba por término medio)?

58.3.2.1 número de cigarrillos al día

58.3.2.2 número de puritos al día

58.3.2.3 número de puros a la semana

58.3.2.4 tabaco en pipa

58.4 ¿Traga o se tragaba el humo?

59. ¿Ha estado expuesto **con regularidad** al humo del tabaco en los últimos **12 meses**? (con regularidad significa la mayoría de días o noches)

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 60, SI «SI»:

59.1 Sin contarse usted, ¿Cuanta gente fuma con regularidad en su casa?

59.2 ¿Fuma con regularidad alguien en la sala donde usted trabaja?

59.3 ¿Cuántas horas al día está usted expuesto al humo del tabaco **de otras personas?**

Medicinas e inhaladores

60. ¿Ha usado en alguna ocasión medicinas **inhaladas** para mejorar su respiración alguna vez en los últimos **12 meses?**

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 61, SI «SI»:

60.1-6 ¿Cual de los siguientes ha tomado en los últimos **12 meses?**

60.1 agonistas beta-2 inhalados. Cual?

60.2 agonistas adrenérgicos no específicos inhalados. Cual?

60.3 antimuscarínicos inhalados. Cual?

60.4 corticoides inhalados. Cual?

60.5 otros medicamentos inhalados (no-esteroides, unico principio activo). Cual?

60.6 broncodilatadores compuestos inhalados. Cual?

61. ¿Ha tomado en alguna ocasión **píldoras, cápsulas, pastillas o medicinas** (aparte de las medicinas inhaladas) para mejorar su respiración en los últimos **12 meses?**

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 62, SI «SI»:

61.1-9 ¿Cual de los siguientes ha tomado en los últimos **12 meses?**

61.1 agonistas beta-2 orales. Cual?

61.2 agonistas adrenérgicos no específicos orales. Cual?

61.3 antimuscarínicos orales. Cual?

61.4 metilxantinas orales. Cual?

61.5 corticoides orales. Cual?

61.6 antihistamínicos orales. Cual?

61.7 broncodilatadores compuestos orales sin sedantes. Cual?

61.8 broncodilatadores compuestos orales con sedantes. Cual?

61.9 otros medicamentos orales. Cual?

62. ¿Ha sido vacunado para la alergia alguna vez en su vida? (excluir vacunas antigripales, antibacterianas, etc)

SI «NO» O «NO SABE» PASAR A LA PREGUNTA 63, SI «SI»:

62.1 ¿Ha sido vacunado para la alergia alguna vez en los últimos **12 meses?**

63. ¿Le han puesto alguna **inyección** para mejorar su respiración alguna vez en los últimos **12 meses?**

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 64, SI «SI»:

63.1 ¿Que inyecciones?

64. ¿Se ha puesto supositorios para mejorar su respiración alguna vez en los últimos **12 meses?**
SI «SI»: Cual?

65. ¿Ha tomado algún otro remedio para mejorar su respiración alguna vez en los últimos **12 meses?** **SI «SI»:** Cual?

66. ¿Toma cada día medicinas para mejorar su respiración incluso cuando no tiene falta de

aire? **SI «SI»:** Cual?

67. ¿Toma medicinas **solo** durante los ataques de ahogo o falta de aire? **SI «SI»:** Cual?

67.2 ¿Toma estos fármacos

A) al principio del ataque?

B) sólo cuando el ataque llega a ser más importante?

68. ¿Le ha recetado su médico medicinas para la respiración?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 69, SI «SI»:

68.1 Si su médico le receta medicinas para respiración, ¿Usted normalmente toma

A) toda la medicación

B) casi toda la medicación

C) algo de la medicación

D) nada

68.2 **Cuando su respiración empeora** y su médico le receta medicinas para la respiración, ¿**normalmente** toma

A) toda la medicación

B) casi toda la medicación

C) algo de la medicación

D) nada

68.3 ¿Cree que es perjudicial para usted tomar de forma continua medicinas para mejorar su respiración?

68.4 ¿Cree que debería tomar tanta medicación como necesite para eliminar completamente **todos** sus problemas respiratorios?

69. ¿Ha sido visitado en algún servicio de urgencias de un hospital por problemas respiratorios?

70. ¿Ha estado ingresado en un hospital (al menos una noche) por problemas respiratorios?

SI «NO» PASAR A LA PREGUNTA 71, SI «SI»:

70.1 ¿Cuántas veces en los últimos **12 meses**?

71. ¿Ha sido visitado por un médico a causa de problemas respiratorios o por falta de aire?

SI «NO» FINAL, SI «SI»:

71.1 ¿Cuando fue la última vez que fue visitado por un médico por problemas respiratorios o por falta de aire?

A) en los últimos 7 días

B) entre 7 días y 4 semanas

C) hace más de 4 semanas pero menos de un año

D) hace más de un año

71.2 ¿**Donde** fue visitado?

A) por un médico de cabecera en casa

B) por un médico de cabecera en su consulta

C) por un especialista en casa

D) por un especialista en su consulta o en consultas externas de un hospital

E) en el servicio de urgencias de un hospital

F) ingresado en un hospital

FIN

INSTRUCCIONES BASICAS PARA LOS ENTREVISTADORES

1.- Las entrevistas deben realizarse en un lugar tranquilo, donde el entrevistado y el entrevistador esten cómodos, y donde se pueda mantener contacto visual y se obtenga la máxima atención.

2.- Empiece la entrevista cuando tenga la máxima atención del entrevistado, con las siguientes instrucciones:

VOY A HACERLE ALGUNAS PREGUNTAS. LAS PRIMERAS SERAN MAYORITARIAMENTE SOBRE SU RESPIRACION. SIEMPRE QUE SEA POSIBLE, QUIERO QUE USTED RESPONDA «SI» O «NO».

Si usted cree que el entrevistado le ha comprendido, continúe la entrevista.

3.- De vez en cuando la entrevista se complicará por una serie de dificultades, de las que las más frecuentes serán:

3.1 El entrevistado no entiende la pregunta.

3.2 El entrevistado encontrará una ambigüedad en la pregunta.

3.3 La respuesta del entrevistado puede ser inadecuada para la pregunta.

4.- Todos los entrevistadores de todos los centros deben seguir los mismos criterios para resolver todos estos problemas, pues en caso contrario, la comparación entre centros no será posible.

5.- Por esta razón, siga siempre las siguientes reglas generales cuando haya un problema:

5.1 Repita la pregunta tal y como está escrita. Puede enfatizar la palabra no comprendida o ambigua.

5.2 Recuerde al entrevistado que debería responder sólo «si» o «no».

5.3 Si después de repetir un pregunta de «si» o «no» sigue sin entenderla, codifique la respuesta como «no».

5.4 En las respuestas cuantitativas o semicuantitativas, acepte las aproximaciones del entrevistado.

5.5 Existen explicaciones adicionales para determinadas preguntas tal como se verá más adelante.

Introducción

El estudio de salud respiratoria de la comisión Europea es un estudio internacional que se propone investigar la salud respiratoria, la prevalencia de asma y los factores de riesgo del asma. El «Cuestionario Principal» ha sido desarrollado y adaptado de cuestionarios estándar anteriores y ha sido diseñado para obtener información de individuos sobre: sus síntomas respiratorios, historia familiar, hábito tabáquico, exposición ocupacional, factores medioambientales, eposición a alergenos, uso de medicación y servicios médicos.

El uso de un cuestionario para recoger información sobre individuos en vez de usar historias clínicas hace posible la obtención de respuestas estándar. La exactitud y la validez del cuestionario dependerá de los efectos introducidos por los entrevistadores. Debido a que las respuestas obtenidas dependen de cómo son expuestas las preguntas, **es muy importante que las preguntas sean leídas exactamente igual tal como estan escritas.** El éxito del estudio depende en gran medida de la recogida exacta y precisa de las respuestas y de la consistencia del método de administrar el cuestionario, es decir, del entrevistador.

Entrenamiento

Antes de empezar el estudio, el cuestionario y las instrucciones deben ser leídas durante varios días y discutir cualquier posible dificultad. Los entrevistadores deben llegar a familiarizarse con el flujo del cuestionario.

Cada entrevistador debería aplicar el cuestionario a 10 o más personas (tales como pacientes hospitalizados) que tengan algún síntoma de afectación del pecho (pues en principio no debe haber dificultades con los sujetos que responden siempre «no»). Estas entrevistas deben ser supervisadas por una persona experimentada que pueda identificar los errores o puntos dudosos que necesiten corrección o aclaración.

Instrucciones generales

Antes de empezar a hacer las preguntas, el entrevistador recordará a los individuos que deben responder «si» o «no» a las preguntas. Recordamos que siempre que un individuo exprese dudas acerca de una pregunta, esta se le volverá a repetir, pudiendo ser útil poner más énfasis en las palabras o frases concretas. Pero si después de un breve explicación aún persiste la duda entre responder «si» o «no», registraremos «no».

Aunque este es un estudio esencialmente sobre la prevalencia de «asma», esta palabra es demasiado emotiva y en el estudio es generalmente sustituida por «salud respiratoria». **Si la palabra asma no aparecen la pregunta, no deberá ser usada en cualquier aclaración del individuo.**

Registro de las respuestas a las preguntas

El cuestionario ha sido diseñado para facilitar la transferencia de datos a tarjetas perforadas. La mayoría de las preguntas son del tipo «si» o «no», y donde es necesario se incluye «no sabe». Si no está previsto «no sabe» y el paciente duda (p.e. no sabe qué es eczema) debe ser registrado «no».

Donde la respuesta a la pregunta es un número (p.e. número de cigarrillos fumados), introduciremos directamente el número en las casillas, al igual que las fechas. Si es un respuesta más amplia (¿Que insecto?) se escribe literalmente a mano.

Cada individuo debe responder todas las preguntas, siempre teniendo en cuenta las instrucciones de «PASAR A LA PREGUNTA», las cuales indicarán el orden de la siguiente pregunta.

Para las preguntas con múltiples respuestas existen dos formatos:

- Si sólo hay una única posible o probable respuesta, el formato es «marcar una sólo casilla». Si el sujeto no puede decidir entre 2 opciones (p.e. usa dos humidificadores) deberá registrarse la que realiza mayoritariamente.

- El otro formato son casillas de respuesta Si/no para un determinado número de preguntas. Algunas de estas preguntas tienen como opción final «otras, especificar por favor». Si el sujeto elige esta opción y por lo tanto **da una respuesta inusual o inesperada, marcaremos la casilla de esta opción y escribiremos a mano la respuesta, dejándola sin codificar.** La opción «otras, especificar por favor» se escoge también si el sujeto responde «si» pero no sabe la respuesta específica (p.e. toma un corticoide oral pero no sabe cual es).

En los casos en los que se le pregunta al individuo sobre un lista de ítems (p.e medicinas usadas para respirar) y no hay suficiente espacio para más de una respuesta, será registrado el ítem más utilizado.

Todas las preguntas escritas a mano deben ser codificadas posteriormente.

Aclaraciones adicionales a las preguntas

SIBILANTES Y OPRESION EN EL PECHO

Pregunta 1 (1.1, 1.2)

- Estas preguntas intentan identificar a las personas que tienen sibilantes ocasionales o frecuentes. Los individuos pueden confundir sibilantes con ronquidos o sonidos burbujeantes en el pecho.

- «Sibilante» puede ser descrito como un «sonido débil ya sea grave o agudo».

- **Si no lo entiende, el entrevistador puede realizar una demostración vocal de sibilantes.**

- No debe distinguirse entre aquellos que tienen sibilantes sólo por el día o sólo por la noche.

- en los trabajadores nocturnos al referirse a «al despertarse» se omitirá «por la noche».

- **La palabra asma no debe ser usada.**

Pregunta 2

- Esta pregunta se refiere a despertarse con sensación de opresión en el pecho independientemente de si el individuo estaba resfriado o no.

FALTA DE AIRE

Preguntas 3, 4, 5.

- Estas preguntas distinguen entre ataques de asma ocurridos:

. Durante periodos de inactividad.

. Inducidos por el ejercicio.

. Durante la noche o en periodo de sueño.

- Tampoco debe ser usada la palabra asma si es requerida una aclaración.

TOS Y ESPUTO

Preguntas 6, 7, 8 (8.1)

- En aquellas partes del mundo donde los síntomas respiratorios son más comunes en otras épocas del año, sustituiremos la palabra «invierno» por la palabra apropiada.

- Si es entrevistado un trabajador nocturno, los términos *al levantarse* sustituirán a *la primera cosa al levantarse por la mañana*.

- Incluir la tos con el primer cigarrillo o al asomarse, por primera vez a la ventana.

- Excluir el aclarar la garganta o una tos aislada.

- Poner énfasis en la palabra *generalmente*.

- **Tos ocasional es aproximadamente toser menos de 6 veces al día.**

- En la pregunta 8.1 «tose así» se refiere a cualquier tipo o frecuencia de tos que el individuo a descrito en las preguntas 7 y 8, ya sea por el día o la noche.

- **3 meses significa 3 meses consecutivos, y cada año se refiere al menos en los últimos 2 años.**

Preguntas 9, 10 (10.1)

- El esputo tras el primer cigarrillo o al asomarse por primera vez a la ventana debe incluirse, pero no el precedente de la nariz.

- Contrariamente a la tos, consideramos esputo anormal si ocurre 2 o más veces al día.

- Serán aceptadas también como esputos:

. Tener esputo sin haber admitido que presentaba tos.

. Tener esputo procedente del pecho, pero el sujeto se lo traga.

- Para la pregunta 10.1 aplicar lo mismo que en la pregunta 8.1.

RESPIRACION

Pregunta 11 (11.1)

- La frase tener problemas con la respiración será positiva si el individuo siente que algo va mal con su respiración.

Pregunta 12 (12.0, 12.1, (12.1.1 (12.1.1.1)))

- La pregunta 12.0 se refiere a cualquier incapacidad física diferente de una enfermedad cardíaca o pulmonar (p.e. lesión en las piernas) que le impide caminar normalmente.

- Con el fin de incrementar la uniformidad entre estudios llevados a cabo en diferentes estaciones, las preguntas sobre falta de aire deben referirse al periodo del año en el que la falta de aire es peor. Si el sujeto está incapacitado para caminar (p.e. utiliza silla de ruedas o muletas continuamente), estas preguntas serán omitidas y la condición de incapacidad será registrada a mano. Si lo pregunta, las preguntas se refieren a la media durante los inviernos previos.

ASMA

Pregunta 13 (13.1, 13.2, 13.3, 13.4.1-6, 13.5 (13.5.1), 13.6)

- No debemos dar más información a la definición de asma.

- Si el término *asma* no es entendido, se registrará «no».

- Si no recuerda exactamente la edad del primer ataque de asma o el más reciente, será pedida una aproximación. Esto es más frecuente que ocurra con el primer ataque y no con el último. Si la respuesta a cuándo fue el primer ataque es «desde que puedo recordar», registrar como edad 00.

- La pregunta 13.4 se refiere a los meses en los que tiene más frecuentemente ataques de asma. Si el individuo responde «siempre» o «en cualquier tiempo», anotaremos «si» en todos los meses.

- En la pregunta 13.5.1, si el individuo responde «**más de 3 ataques al día**», **codificaremos con el número máximo.**

- En la pregunta 13.6 aceptaremos como terapia alternativa aquella que haya rece-

tado un médico. tomar medicinas «actualmente» significa tener la medicación disponible en casa.

OTRAS CONDICIONES

Pregunta 14

- El término alergia nasal incluye todos los síntomas de rinitis tanto perenne como continua, cualesquiera que sean los alérgenos o síntomas asociados.

Pregunta 15

- Si no entiende el término «*eczema*», registraremos «no» como respuesta. La dermatitis alérgica de contacto (p.e al perfume o pomadas) deberá contarse como «sí».

Pregunta 16 (16.1, 16.2.1-2)

- Si la respuesta a la alergia a insectos es afirmativa, escribiremos a mano el insecto y lo codificaremos más tarde.

- Si el individuo es alérgico a más de un insecto, escríbalos todos pero subraye aquel que le produce una reacción más severa o que el sujeto considera más seria (p.e. la picadura de una abeja es más grave que la de un mosquito). Respecto a las reacciones específicas, si hay varios insectos se referirán al insecto subrayado.

- reacciones no codificadas como «urticaria generalizada» serán registradas como «otras».

Pregunta 17 (17.1)

- Si la respuesta a *dificultades para respirar* asociado con el uso de medicinas es «sí», registrar a mano esa medicina.

- No se incluyen las reacciones cutáneas por fármacos (p.e rash por penicilina).

HABITO TABAQUICO DE SUS PADRES

Preguntas 18, 19 (19.1)

- La exposición al tabaco materno o paterno durante la infancia se refiere a menos de 14 años

- Si el sujeto no vivía con sus padres biológicos, sustituirlos por sus tutores.

- «Regularmente» significa lo mismo que en la definición de fumador en la pregunta 58.

- Es probable que el individuo no sepa el hábito tabáquico de su madre durante el embarazo, pero en los casos en los que se obtenga dará una información muy valiosa.

- El embarazo de interés es el referente al individuo, pero si éste no sabe el hábito tabáquico materno durante su propio embarazo pero sí el referente a otro embarazo se registrará esta respuesta. Si el individuo conoce bien el hábito tabáquico materno y nos indica que su madre fumó durante un embarazo pero no en otro, registraremos el relativo al individuo.

- La frase *o antes de que usted naciera* se ha añadido a al pregunta sobre el hábito tabáquico materno para distinguir entre el embarazo y la infancia del individuo.

UN POCO MAS SOBRE USTED

Preguntas 20, 21, 22

- Se anota la fecha y país de nacimiento y el sexo del individuo.

Preguntas 23 y 24

- Las preguntas sobre número de hermanos y hermanas y sus síntomas sirven para identificar parientes-vínculos-linajes de atopia. No consideraremos a los hermanastros.

- Distinguir con énfasis entre hermanos/as mayores y menores.

- Si el entrevistado tiene un gemelo, el gemelo del entrevistado será considerado convencionalmente como «menor».

- La palabra otros hermanos/as debe ser enfatizada en las preguntas 23.4 y 24.4 para encontrar parientes con síntomas alérgicos como *fiebre del heno* o *rinitis* pero sin asma.

Preguntas 25, 26, 27 y 28

- Como en las anteriores, debemos distinguir entre asma y otros síntomas alérgicos.

Esta incluida una opción «no sabe».

Preguntas 29, 30, 31

- Estas preguntas sirven para identificar exposición a enfermedades infecciosas durante la infancia, más probables de sufrir si el niño estaba en contacto con otros niños.

- Poner énfasis en la palabra «mayores», sólo referida a hermanos.

- Compartir una habitación regularmente significa habitarla rutinariamente durante más de un año en oposición a cuando se visitan a parientes o en cortas vacaciones.

- Si una niñera cuida al niño junto con niños de otras familias, la respuesta a la pregunta 30 es «sí».

- Infecciones importantes incluyen *bronquitis* o *neumonía* pero no resfriados o gripe.

Pregunta 32

- Si el sujeto es estudiante a tiempo completo se registra «si» y se pasa a la pregunta 32.7.

- Estudiante a tiempo completo es aquel que asiste a un centro de enseñanza cada día y no tiene un empleo a tiempo completo. Si el sujeto es un estudiante pero trabaja a tiempo parcial (p.e. por las tardes), cuenta también como un estudiante a tiempo completo.

- Si el entrevistado es demasiado mayor para ser estudiante, no hacer la pregunta 32 y pasar directamente a la pregunta 32.1.

- Si el sujeto está trabajando pero no ha completado aún su educación a tiempo completo se registra 88 (no codificado) en la pregunta 32.1.

- Ser muy específicos en el registro del trabajo en las preguntas 32.3, 32.6.1 y 32.7.1, con el objetivo de facilitar la codificación y proporcionar tanta información como sea posible sobre la exposición ocupacional. Obtener el nombre del empleo y la industria a la que concierne (p.e. soldador puede ser en la industria de automóviles, plásticos, etc) para distinguir los diferentes procesos y el medioambiente laboral al que está expuesto.

Respecto a las amas de casa, esta pregunta se refiere a su último trabajo, en el supuesto de que hayan trabajado previamente.

- La pregunta 32.4 se refiere a todos los individuos empleados, ya sean dirigentes o asalariados.

- Si el sujeto tiene varios empleos, referirse al que dedica más tiempo. Si el individuo no está seguro sobre problemas respiratorios relacionados con el trabajo, se registrará

«no». Por otra parte, si no esta seguro de la exposición a vapores o humos en su lugar de trabajo, codificaremos «no».

SU HOGAR

Preguntas 33, 34, 35, 36.

- Si el individuo no recuerda cuántos años hace que vive en su vivienda actual pediremos una aproximación al número de años.

- Si no conoce la fecha de construcción de su vivienda, o si no está seguro de la década, el entrevistador registrará «no sabe».

- Si el individuo posee más de una casa, referirse a aquella en la que pasa más tiempo.

Preguntas 37.1-3, 38.1-5, 39, 40 (40.1, 40.2)

- Estas preguntas se refieren a los combustibles usados para cocinar o para calefacción, y la ventilación de la casa, y nos dá idea sobre el grado de polución interna.

- En las preguntas sobre calefacción, el entrevistador debe leer cada parte de la pregunta y registrar cada vez una respuesta «si» o «no», pues no son mutuamente excluyentes.

- Calefacción central se define como un calentador de gas o aceite que alimenta radiadores en la mayoría de habitaciones de la casa, manteniendo una temperatura regular. Investigar sobre el tipo de calefacción nos dará información sobre las diferencias de temperatura y los cambios de humedad en la casa, que se sabe ocurren cuando no existe calefacción central.

- Aire acondicionado se refiere tanto a si es central como si son unidades individuales unidas a la ventana de las habitaciones.

- Con respecto a los combustibles para cocinar, si tiene varios se registrará el más usado.

Preguntas 41.1-5, 42.1-5, 43

- Doble cristal se refiere a vidrio doble en la ventana. Si son cristales desmontables y sólo se usan una parte del año (p.e. en invierno), y han sido usados en los últimos 12 meses, la respuesta es «sí».

- Muebles tapizados o forrados se refiere a sofás, sillones, etc. Con respecto al dormitorio, incluir el colchón, amenos que esté recubierto a *prueba de alergia*.

- Si «no» a la pregunta 41.5, debemos preguntar :¿Tiene un colchón convencional?, y registrar la respuesta. Un colchón convencional es aquel que no es un colchón de agua o a prueba de alergia.

- Si el individuo vive en una casa con una sólo habitación, como un estudio, o si el dormitorio es también la habitación en la que pasa «la mayor parte del día», realizar también la pregunta 42.

-»si» a la pregunta 43.1 significa 6 o más noches a la semana.

Preguntas 44, 45, 46, 47

- Se refieren a posible moho aparecido en la casa. Si el individuo no ha residido en su casa desde hace mucho, el entrevistador debe poner énfasis sobre «los últimos 12 meses».

- En la pregunta 45, sótano o bodega se refiere sólo a habitaciones que están por debajo del nivel del suelo a las que el sujeto tiene acceso permanente y que están inmedia-

tamente por debajo de la residencia del individuo.

- Si el individuo vive en un segundo piso o en un bloque de apartamentos, pero hay un sótano en el edificio, la respuesta será «no».

- Las preguntas sobre humidificadores pueden ser más relevantes en unos países que en otros.

- Si utiliza más de un humidificador, registrar el más frecuentemente usado.

Preguntas 48, 49, 50, 51.1-12

- Estas preguntas sobre animales domésticos intentan establecer la cantidad de tiempo que estos están dentro de casa, que parece relacionarse con la cantidad presente de alérgenos derivados de animales.

- La pregunta 51 se refiere a animales domésticos que tuvo de pequeño (hasta los 14 años) el entrevistado o alguna otra persona en su casa. Si el individuo creció en una granja, señalar los animales (p.e. caballos) y en «otros» escribir GRANJA.

ANIMALES, POLVO Y PLUMAS

Pregunta 52.1-6

- Se refiere a los síntomas relacionados con la exposición a aeroalérgenos, incluyendo pelos de animales o polvo de casa. Esta pregunta se refiere a síntomas que no son estacionales.

ARBOLES, CESPED, PLANTAS, FLORES Y POLEN

Pregunta 53.1-6

- Incluye un apartado sobre estacionalidad, y se debe responder «si» o «no» a cada estación. Si ocurren síntomas diferentes en varias estaciones, registraremos «si» en todas las estaciones.

DIETA

Preguntas 54, 55, 56, 57

- Las preguntas 54, 55 y 56 se refieren a comida consumida en casa y no en restaurantes.

- El registro de la ingesta de este tipo de comidas nos da una idea del consumo de sodio y aditivos alimentarios.

- Las categorías de comidas son 1) *Saladas o grasas*; 2) *Dulces* y 3) *frutas y verduras*.

- La pregunta 57.1 esta diseñada para distinguir síntomas de indigestión de síntomas de intoxicación, alergia alimentaria o intolerancia. El tipo de comida se recoge a mano. Si describe más de tres comidas, anotar las 3 que le causen más problemas.

HABITO TABAQUICO

Preguntas 58 y 59

- El entrevistador debe leer la definición de *fumar* lenta y claramente a todos los individuos, pues cada persona tiene una idea diferente de la que significa ser fumador.

- Las preguntas sobre el fumar (particularmente en un cuestionario sobre salud

respiratoria) pueden producir un sentimiento de culpabilidad en el individuo. El entrevistador debe tener cuidado en evitar esto mediante el tono de voz al hacer la pregunta, y prevenir una respuesta no cierta.

- Si el individuo no recuerda a qué edad empezó a fumar, se le pedirá que diga una edad aproximada.

- Respecto a cuando dejó de fumar, la tendencia será recordar hace tantos años en vez de a la edad de; el entrevistador deberá calcular la edad por aquel entonces del individuo.

- Las preguntas están diseñadas para que:

. Un fumador persistente responda sólo sobre lo que fuma *actualmente*.

. Un ex-fumador sobre lo que solía fumar.

. Y un individuo que ha empezado a fumar menos responda sobre lo que *actualmente* fuma y sobre lo que solía fumar *antes*.

- La pregunta sobre la exposición al humo del tabaco de otras personas se refiere a los fumadores pasivos en el periodo de los últimos 12 meses (pues ya tenemos información sobre el hábito tabáquico de los padres durante la infancia).

- La pregunta 59.1 referente a cuanta gente (sin contarse el individuo) fuma regularmente en su casa, incluye a niñeras o canguros. También incluye a visitantes habituales al menos 5 días a la semana, pero no incluye visitantes ocasionales fumadores que pueden ser muy molestos para un individuo no fumador.

- Si el individuo trabaja en una sala muy grande (fábrica u oficina abierta) dónde la gente fuma a alguna distancia, consideraremos 10 metros como el límite de distancia.

MEDICINAS E INHALADORES

Preguntas 60, 61.

- La pregunta 60 se refiere sólo a medicinas inhaladas. La pregunta 61 se refiere sólo a medicinas orales. Inyecciones y supositorios son tratados en preguntas posteriores. Se debe pedir al individuo traer toda la medicación que esté tomando actualmente.

- Las preguntas se refieren a los últimos 12 meses, así que es posible que el individuo no tenga la medicina o que no esté en su envase original; en este caso, el entrevistador mostrará al individuo fotografías de inhaladores/medicinas al realizar el cuestionario.

- Si dos o más inhaladores o medicinas del mismo grupo son usadas simultáneamente, registrar la usada más a menudo.

Preguntas 62, 63, 64, 65.

- Si en la pregunta 62 no entiende qué es vacunarse para la alergia, inyecciones de desensibilización o inmunoterapia, registrar «no».

- Diferenciar vacunarse para la alergia de haber recibido alguna inyección para ayudar a respirar, como antibióticos para sobreinfección respiratoria. Asegurarse que no es confundida vacuna antiviral con inmunoterapia.

Preguntas 66, 67.

- Se refieren al uso o abuso de medicinas y determinar si una medicina es usada profiláctica o terapéuticamente. Consideramos terapias alternativas aquellas que son recetadas por un médico.

Pregunta 68

- Estas preguntas son sobre la *actitud* del individuo acerca de la toma de medicinas para sus problemas respiratorios. La pregunta 68 distingue entre los que se automedican y los recetados por un médico.

- El entrevistador debe evitar evocar alguna culpabilidad en los sujetos que son reacios a tomar medicinas y darían falsas respuestas.

- La pregunta 68.3 se refiere a los individuos a los que no les gusta tomar medicinas.

Preguntas 69, 70, 71.

- El entrevistador debe enfatizar si la pregunta se refiere a alguna vez en la vida o en los últimos 12 meses.

- Las primeras preguntas determinan: cuantas visitas ha tenido el individuo por parte del médico o en servicios de urgencias, y los ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses. Un especialista es un «*NEUMOLOGO*», en oposición a un médico de familia o de cabecera. Consideramos como alternativas aquellas que son recetadas por un médico.

Parte 1. Criterios para las pruebas de función pulmonar

- 1.1 Espirometría basal.
- 1.2 Prueba de la metacolina.
- 1.3 Prueba Broncodilatadora.
- 1.4 Cita para la prueba.
- 1.5 Individuos que no han seguido las instrucciones.

Parte 2. Maniobra de Espirometría forzada

- 2.1 Instrucciones generales.
- 2.2 Instrucciones para los individuos.
- 2.3 Espirometría básica.
- 2.4 Prueba de la metacolina.
- 2.5 Prueba broncodilatadora.

Parte 3. Las soluciones de metacolina

- 3.1 El suministro.
- 3.2 El diluyente.
- 3.3 Preparación de las soluciones de metacolina.
- 3.4 Almacenamiento y vida media.

Parte 4. El dosímetro MEFAR MB3

- 4.1 Control de calidad del flujo del nebulizador.
- 4.2 Preparación del dosímetro.
- 4.3 La inhalación standard.
- 4.4 Fin de la sesión de pruebas.

Parte 5. El protocolo de la Metacolina

- 5.1 Espirometría basal.
- 5.2 Control del FEV₁.
- 5.3 Elección del protocolo largo o corto.
- 5.4 La prueba de la metacolina.
- 5.5 Finalización de la prueba.
- 5.6 Reversión de la broncoconstricción.
- 5.7 Prueba broncodilatadora.

1. Criterios para las pruebas de función pulmonar.**1.1 Espirometría basal**

El objetivo de la espirometría basal es registrar un valor preciso del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV₁) y de la Capacidad Vital Forzada (FVC) de cada individuo que asiste al centro de pruebas.

Criterios de Aceptación

- Cualquier individuo que pueda asistir al centro de pruebas.

Criterios de exclusión

- Si el individuo fuma, la prueba debería realizarse al menos una hora después del

último cigarrillo fumado.

- Si el individuo ha tomado un agonista β_2 o un anticolinérgico inhalado, la prueba se realizará al menos 6 horas después de la última inhalación. Si lo ha tomado entre 1 y 6 horas, se acordará una nueva cita, pero si el individuo no acepta venir otra vez, se hará la prueba.

- Si el individuo ha tomado cualquier otro inhalador, se realizará la prueba y se registrará en el cuestionario de función pulmonar.

- Si el individuo ha tenido una infección de las vías respiratorias en las últimas 3 semanas acordaremos una nueva cita, a menos que el individuo no pudiera regresar, en cuyo caso la prueba continuará.

- Si un individuo después de 9 intentos es incapaz de realizar una maniobra técnicamente satisfactoria, no registraremos ni el FEV_1 ni la FVC.

1.2. Prueba de la metacolina

El objetivo de la prueba de la metacolina es que los individuos inhalen de forma seriada concentraciones crecientes de soluciones de metacolina y así monitorizar cualquier cambio en el FEV_1 mediante pruebas espirométricas repetidas. Calcularemos la dosis acumulada de metacolina que se requiere para producir una caída del 20% del FEV_1 postdiluyente desde el nivel basal (PD20) así como la pendiente de la curva dosis respuesta.

Criterios de aceptación

Todos los individuos que:

- 1.- Realicen correctamente las maniobras de obtención del FEV_1 y la FVC y que
- 2.- Hayan firmado su consentimiento para la prueba de la metacolina, y que
- 3.- No estén en las categorías de exclusión.

Criterios de exclusión

Cualquier individuo que:

- 1.- Haya tenido un **ataque cardiaco** en los últimos 3 meses, o
- 2.- Padezca una **enfermedad cardiaca** y tome medicación para ello, o
- 3.- Esté **embarazada**, o
- 4.- Esté **dando el pecho**, o
- 6.- Tome un **β bloqueante** por cualquier razón (incluyendo gotas para los ojos).

Todas estas condiciones serán confirmadas gracias al cuestionario de Función Pulmonar.

Cualquier individuo que:

- 7.- Tenga un FEV_1 menor del 70% del predicho, o
- 8.- Tenga un FEV_1 menor de 1.5 litros.

Esto se confirma gracias a la espirometría basal.

1.3 Prueba broncodilatadora

Mediremos el FEV_1 y la FVC posteriores a la administración de Salbutamol mediante un inhalador de Dosis Medida (MDI) con un volumático.

Criterios de aceptación

Cualquier individuo que:

- 1.- Haya realizado correctamente las maniobras de FEV₁ y FVC, y
- 2.- Se niegue a realizar o haya sido excluido de la prueba de metacolina, y
- 3.- Haya firmado su consentimiento para la prueba broncodilatadora, y
- 4.- No esté excluido por los criterios de exclusión que son los mismos que los de la prueba de la metacolina.

1.4 **Acordar cita para la prueba**

La prueba de función pulmonar idealmente debería ser realizada:

.. Más de 4 horas después de la toma de un agonista β_2 o anticolinérgico inhalado., y/o más de 8 horas después de la toma de un agonista β_2 oral o teofilina o antimuscarínico oral.

Una vez acordada la cita para la prueba de función pulmonar, el trabajador de campo debe determinar si el individuo está tomando alguna de las siguientes medicaciones:

- .- Agonista β_2 inhalado.
- .- Anticolinérgico inhalado.
- .- Agonista β_2 oral.
- .- Teofilina oral.
- .- Antimuscarínico oral.

Esto será confirmado gracias al cuestionario de función pulmonar.

Si el sujeto estaba tomando alguna de estas medicaciones, se acordará una cita entre el trabajador de campo y el individuo que cause la menor variación en su plan de administración de medicamentos.

Un modo sencillo de cumplir estos criterios es evitar citas por la mañana muy temprano en los asmáticos o fijar una hora para la cita y entonces pedir al individuo que tome su inhalador 4 horas antes y su medicación oral 8 horas antes.

El trabajador de campo deberá asegurarse que el individuo no ha tenido ninguna infección respiratoria en las 3 semanas previas a la prueba y de que no fume en la hora anterior a su venida al centro de pruebas. Será enviada una carta al individuo explicando todo esto.

1.5 **Individuos que no han seguido las instrucciones**

Aquellos que han fumado un cigarrillo en la última hora deber retrasar la prueba de función pulmonar hasta que haya pasado una hora. (La mayoría de los individuos estarán en el centro al menos una hora).

Aquellos que han tomado un inhalador en las últimas 4 horas o medicación oral en las últimas 8 horas pueden haber:

- . entendido mal las instrucciones.
- . olvidado las instrucciones.
- . ignorado las instrucciones, o
- . pueden haber tenido síntomas demasiado severos como para seguir las instrucciones.

La prueba de función pulmonar será llevada a cabo a menos que el individuo esté excluido por otras razones, aunque la medicación previa será anotada en el Cuestionario de

2. MANIOBRA DE ESPIROMETRIA FORZADA

2.1 Instrucciones generales

Todas las maniobras espiratorias serán realizadas:

- .. en posición sentada.
- .. con pinza nasal colocada.
- .. usando una boquilla de plástico duro desechable.

Aflojaremos la ropa demasiado ajustada.

Existen 2 tipos de maniobras espiratorias en este protocolo:

- 1.- En la espirometría basal y la prueba broncodilatadora los individuos han de exhalar todo el aire hasta el máximo, ya que mediremos la FVC.
- 2.- En la prueba de la metacolina sólo es necesario registrar el FEV₁, lo cual permite a los técnicos finalizar la prueba cuando ya se ha conseguido el FEV₁ sin llegar al máximo esfuerzo.

Definimos una maniobra (FEV₁ o FVC) técnicamente insatisfactoria si existe:

- .- Un inicio de espiración no satisfactorio debido a una excesiva duda o a un inicio en falso.
- .- Toser durante el primer segundo de la maniobra, afectando así al valor del FEV₁, o cualquier episodio de tos que interfiera en la medida precisa de los resultados (p.e. en cualquier momento durante la maniobra de la FVC).
- .- Maniobra de Valsalva (cierre de glotis).
- .- Un pérdida en el sistema o en el contorno de la boquilla.
- .- Obstrucción de la boquilla, p.e. la lengua contra la boquilla.

Todas las maniobra en las que no se hayan producido estos errores son técnicamente satisfactorias.

Se evidencia una mala realización si:

1. Existe una variación de los FEV₁ mayor del 5% entre los intentos.
2. Volumen extrapolado mayor de 100 ml o de 5% de FVC.
3. Pico de flujo espiratorio que es menor del 85% del mejor registrado.
4. Tiempo de espiración que es inferior a 6 segundos.

Si se detecta alguno de los anteriores, los técnicos animarán al individuo a realizar unas maniobras mejores, pero sólo por estos criterios no excluirémos las medidas.

2.2 Instrucciones a los individuos

Algunos individuos no habrán usado anteriormente ningún tipo de equipo de pruebas de función pulmonar, y otros si estarán familiarizados. Los técnicos deberán explicar a cada individuo que el objetivo de la prueba es encontrar cuánto aire puede soplar y con qué fuerza. Esto puede conseguirse pidiendo al individuo que siga los siguientes pasos:

1. Tome aliento en una inspiración tan profunda como le sea posible, y cuando esté lleno
2. Coloque la boquilla en su boca.

3. Cierre los labios fuertemente alrededor de la boquilla.

4. Sople a través de la boquilla en el espirómetro, expulsando el aire tan fuerte, rápida y plenamente como le sea posible.

El individuo debería continuar expulsando aire activamente durante tanto tiempo como le sea posible (maniobra de FVC) o hasta que el técnico le indique que pare (maniobra de FEV₁). Durante la realización el técnico le alentará a esforzarse en sacar más aire.

2.3 **Espirometría basal**

El técnico debe seguir este proceso:

- Asegurarse de que es apropiado realizar la prueba de función pulmonar.

- Efectuar el propio técnico la maniobra ante cada individuo al menos una vez (más si se observa duda).

- Pida al individuo que efectúe 5 maniobras de FVC.

- Registrar el FEV₁, la FVC y el Pico de Flujo Espiratorio (en litros por segundo) de al menos 2 de las 5 maniobras técnicamente satisfactorias.

- Si el individuo ha fracasado en producir 2 maniobras técnicamente satisfactorias después de 5 intentos, el técnico deberá mostrarle nuevamente cómo efectuar la prueba y permitirle 4 intentos más.

- Todo individuo que sea incapaz de producir 2 maniobras técnicamente satisfactorias después de 9 intentos no debería ser examinado más, ni sus FEV₁/FVC registrados.

2.4 **Prueba de la metacolina**

Durante la prueba de la metacolina el individuo quizás necesite realizar 30 o más maniobras espiratorias y, para evitar en lo posible que se agote y quede exhausto, abandonará cada vez la espiración forzada una vez que haya sido registrado el FEV₁.

- Dos minutos después de la inhalación desde el dosímetro, pueden efectuarse 5 intentos para registrar el FEV₁.

- Tan pronto como se logren 2 maniobras técnicamente satisfactorias, registraremos las medidas y la prueba continuará.

- Posteriores pruebas deben ser abandonadas si el individuo es incapaz de producir 2 maniobras técnicamente satisfactorias al cabo de 5 intentos.

Si se necesita efectuar reversión de la broncoconstricción, el procedimiento es el mismo que para la prueba broncodilatadora.

2.5 **Prueba broncodilatadora**

La prueba broncodilatadora se hará en aquellos que no realizan la prueba de la metacolina. Cualquier individuo que sufra una caída de más de un 10% del FEV₁ basal durante la prueba de la metacolina, debe pasar de nuevo a la condición reversible al final de la prueba y antes de dejar el centro mediante el mismo método. Se hará mediante la inhalación de 200 µg de salbutamol (2 inhalaciones) a partir de un inhalador de dosis controlada (MDI) mediante un volumático.

Los individuos que son asmáticos conocidos y están familiarizados con el uso de

inhaladores pueden autoadministrarse la dosis. El trabajador de campo debería colocar el inhalador de dosis controlada hasta el final del volumático y disparar una vez.

Entonces el sujeto debería:

- 1) exhalar hasta la Capacidad Residual Funcional.
- 2) colocar los labios alrededor del volumático e inhalar profunda y lentamente.
- 3) mantener la respiración durante al menos 15 segundos.
- 4) exhalar.

El inhalador debería ser disparado una vez más, y repetiremos los pasos 1-4 de nuevo.

El FEV₁ y la FVC se miden 10 minutos después de la administración del broncodilatador. Durante la prueba broncodilatadora usaremos las maniobras de FVC, y realizaremos hasta 9 intentos para obtener 2 registros técnicamente satisfactorios después de la inhalación del broncodilatador.

LAS SOLUCIONES DE METACOLINA

3.1 Suministro

Las metacolina (Provocolina) será suministrada por Hoffman la Roche en viales de 5 ml. que contienen 100 mg de cloruro de metacolina en polvo.

3.2 El diluyente

Se usará un diluyente salino, tamponado con fosfato para obtener un pH fisiológico. El fenol no debe de ser usado como preservante. Tampoco se deben usar el citrato o el Acido cítrico como tampón.

Para realizar diluyente propio debe usarse la siguiente fórmula:

Diluyente fisiológico de Metacolina con rango de pH= 7.2-7.4:

1000 ml de salino normal (0.9% NaCl)

3 ml de solución fosfato sódico neutro.

Donde se use fosfato sódico neutro = 23.60 gr Na₂HPO₄
3.04 gr NaH₂PO₄

hasta 100 ml con agua destilada.

3.3 Preparación de las soluciones de Metacolina

Dónde sea posible, se aconseja que las soluciones de metacolina sean preparadas por un farmacéutico, en condiciones asépticas o estériles. Sino seguiremos el siguiente procedimiento para realizar las diluciones.

Deben realizarse soluciones de metacolina en las siguientes concentraciones: 12.50 mg/ml; 6.25 mg/ml; 1.56 mg/ml; 0.39 mg/ml; 0.195 mg/ml.

1.- Añadir 4 ml de diluyente al vial que contiene 100 mgr de Metacolina, usando una pipeta de cristal graduada «Class A». Así se obtiene una concentración de 25.00 mg/ml.

2.- Transferir 2 ml de la solución de 25 mg/ml en un vial con 2 ml de diluyente. Se obtiene una concentración de 12.50 mg/ml.

3.- Transferir 2 ml de la solución de 25 mg/ml en un vial con 6 ml de diluyente. Se obtienen una concentración de 6.25 mg/ml.

4.- Transferir 2 ml de la solución de 6.25 mg/ml en un vial con 6 ml de diluyente. Se obtiene una concentración de 1.56 mg/ml.

5.- Transferir 2 ml de la solución de 1.56 mg/ml en un vial con 6 ml de diluyente. Se obtiene una concentración de 0.39 mg/ml.

6.- Transferir 2 ml de la solución de 0.39 mg/ml en un vial con 2 ml de diluyente. Se obtiene una concentración de 0.195 mg/ml.

Este procedimiento de dilución proporciona 0 ml de la solución de 25 mg/ml, 4 ml de la de 12.5 mg/ml, 6 ml de la de 6.25 mg/ml 6 ml de la de 1.56 mg/ml, 6 ml de la de 0.39 mg/ml y 4 ml de la de 0.195 mg/ml. Escalar para obtener mayores volúmenes tantas veces como sea necesario.

En busca de la máxima precisión, una pipeta de vidrio «Class A» debería ser usada para la dilución inicial de metacolina, pero posteriormente pueden usarse pipetas Eppendorf. Todas las pipetas deben ser calibradas una vez al mes, con un volumen de 4 ml y pesarlas tras usarlas 20 veces, poniendo los pesos con 3 decimales, de tal forma que definimos:

media= suma de todos los volúmenes/ 20

Error medio= Vol medio- vol esperado

error relativo= error medio como % del volumen esperado.

CV= desviación estandar/ media * 100 %

/= dividido por

*= multiplicado por

Valores típicos (Gilson).

<u>Volumen pipeta (ml)</u>	<u>Error relativo (%)</u>	<u>CV (%)</u>
1	< _ 1.5	< 0.3
5	< _ 1.5	< 0.3

3.4 Almacenamiento y caducidad

Todas las soluciones deben ser mantenidas refrigeradas a 4° en contenedores sellados. Las soluciones de Metacolina caducan a las 6 semanas.

EL DOSIMETRO MEFAR MB3

4.1 Control de calidad del flujo de los nebulizadores

El protocolo de la prueba de la metacolina ha sido escrito asumiendo que cada inhalación suministra 0.01 ml de la solución de metacolina a la boca. Los nebulizadores Mefar estan calibrados por el fabricante, pero a propósito de la exactitud de la calibración y por una posible reducción durante el periodo de la prueba, el flujo de los nebulizadores debe ser medido y registrado cada mes con el siguiente método:

.. Colocar 3 ml de agua destilada en el nebulizador.

.. Pesar con precisión 0.0001 gramo y aproximararlo a 0.001 gramos.

.. Simular 10 inhalaciones y volver a pesar.

Cada nebulizador debe llevar un código con un color diferente según la solución que contenga:

Negra 12.50 mg/ml

Roja	6.25 mg/ml
Amarilla	1.56 mg/ml
Azul	0.39 mg/ml
Verde	0.195 mg/ml
Blanco	diluyente.

Para medir el flujo del nebulizador:

- 1- Prepare el Mefar, que se disparará automáticamente. (ajuste la sensibilidad del termistor)
- 2- Determine las otras variables
 - .. Número de inhalaciones 10
 - .. Tiempo de pausa 6 segundos
 - .. Tiempo de inhalación 1 segundo
- 3- Colocar 3 ml de agua destilada en cada nebulizador.
- 4- Pesar el nebulizador y anotarlo en mg (peso 1).
- 5- Conectar el nebulizador al dosímetro y simular 10 inhalaciones.
- 6- Repesar cada nebulizador y anotarlo en mg (peso 2).
- 7- Repetir los pasos 5 y 6 (peso 3).
- 8- Calcular el volúmen de cada inhalación mediante:
 - Peso 1 - peso 2 / 10 = ml/inhalación
 - Peso 2 - Peso 3 / 10 = ml/inhalación.
- 9- Dividir los 2 valores por 2 para obtener la media.
- 10- Repetir el procedimiento para cada nebulizador.

4.2 Preparación del dosímetro

Colocar 3 ml de solución de metacolina en el nebulizador apropiado. Se utilizará una nueva boquilla estéril para cada individuo. El Mefar debe ser ajustado para un tiempo de inhalación de 1 segundo y una pausa de 6 segundos.

4.3 La inhalación standard

La secuencia de inhalación es:

- Lenta espiración de la capacidad residual funcional.
- Colocar los labios alrededor de la boquilla para producir un cierre hermético que impida que se escape el aire.
- Lenta inspiración hasta la capacidad funcional total.
- Mantener la respiración durante 3 segundos.
- Apartarse de la boquilla y respirar.

Se repite el procedimiento 6 segundos más tarde hasta que se hayan realizado suficientes inhalaciones para la dosis. Las inhalaciones no tienen porqué ser realizadas en ciclos respiratoiros consecutivos. Realizar la prueba espirométrica 2 minutos después de tomar la dosis. Una vez que se hayan registrado 2 FEV₁, continuar la prueba dando la dosis siguiente.

4.4 **Fin de la sesión de pruebas.**

Se tirarán las soluciones sobrantes en los nebulizadores y bajo ninguna circunstancia serán devueltas a los contenedores de almacenamiento.

5. PROTOCOLO DE LA METACOLINA

5.1 **Espirometría basal.**

Se realizarán maniobras de FVC completas tal como se describen en el apartado 2.3. Se registran el FEV₁ y la FVC iniciales. Se calculará seguidamente el mejor FEV₁ como porcentaje del predicho.

5.2 **FEV₁ control (post-diluyente).**

El FEV₁ control es el FEV₁ medido a continuación de la inhalación de diluyente. Se dan 4 inhalaciones del mismo tal como se describe en el apartado 4.3.

Posteriormente se realizaran maniobras completas de FVC tal como se describe en el apartado 2.4. Se registrará el FEV₁ control (post-diluyente) y se calculará el mejor FEV₁ control como porcentaje del mejor FEV₁ inicial.

Si el mejor FEV₁ control es menor del 90% del mejor FEV₁ inicial, no realizaremos la prueba de la metacolina. Debemos hacer reversible la broncoconstricción administrando 200 microgramos de Salbutamol mediante MDI con un volumático y repetir las maniobras de FVC completas.

Si el mejor control esta dentro del 10% del mejor FEV₁, calcularemos el 80% y el 90% del mejor FEV₁ control.

5.3. **Elección del protocolo largo o corto.**

Cada individuo puede realizar la prueba de metacolina según el protocolo corto o el largo. El *protocolo largo* se incrementa doblando las dosis y el *corto* cuadruplicándose. Los individuos seleccionados para el protocolo corto que resulten reactivos disminuyendo su FEV₁ más del 10% de su valor post-diluyente cambiaran al protocolo largo durante la prueba.

La elección de protocolo para cada individuo estará basada en el **cuestionario principal**:

PROTOCOLO LARGO.- Los individuos que respondieron «si» a alguna de las preguntas 1, 2, 3, 5, 11 o 13 en el **Cuestionario principal**. Esto incluye a los individuos que:

- 1) hayan tenido sibilantes o pitos en el pecho durante los últimos 12 meses (p 1).
- 2) se hayan despertado con sensación de opresión o tirantez en el pecho durante los últimos 12 meses (p 2).
- 3) hayan tenido un ataque de falta de aire durante el día mientras estaban en reposo durante los últimos 12 meses (p 3).
- 4) se hayan despertado por un ataque de falta de aire durante los últimos 12 meses (p 4).

5) tengan problemas con su respiración (p 11).

6) hayan tenido alguna vez asma (p 13).

PROTOCOLO CORTO:

Todos los otros individuos que cumplen los criterios de aceptación para la prueba de la metacolina.

5.4 La prueba de la metacolina

<i>Dosis</i>	<i>Nº inhalaciones</i>		<i>Dosis acumulada</i>
	P. Corto	P. Largo	

1	0.195 mg.	1		0.00195 mg.
2	0.195	1	2	0.039 mg.
3	0.39 mg.	1		0.0078 mg.
4	0.39 mg.	2	3	0.0156 mg.
5	1.56 mg.	1		0.0312 mg.
6	1.56 mg.	2	3	0.0625 mg.
7	6.25 mg.	1		0.125 mg.
8	6.25	2	3	0.25 mg.
9	12.5 mg.	2		0.5 mg.
10	12.5 mg.	4	6	1.0 mg.

Protocolo Corto

Se cambiará a protocolo largo si el FEV₁ baja por debajo del 90% del mejor FEV₁ control (seguir con el siguiente nivel de dosis en el protocolo largo).

Se parará la prueba si el FEV₁ baja por debajo del 80% del mejor FEV₁ control.

Protocolo Largo

Se parará la prueba si el FEV₁ baja por debajo del 80% del mejor FEV₁ control.

5.5 Finalización de la prueba

La prueba de la metacolina se completa cuando se alcanza una dosis acumulada de

metacolina de 1 mg.

Se para si hay:

- 1.- Caída mayor o igual al 10% del FEV₁ desde el mejor FEV₁ basal tras la inhalación del diluyente.
- 2.- Caída mayor o igual del 20% del FEV₁ desde el mejor FEV₁ control tras la inhalación de cualquier concentración de metacolina.
- 3.- El individuo no quiere realizarla.
- 4.- El individuo no es capaz de realizar 2 maniobras técnicamente satisfactorias en 5 intentos tras cualquier dosis.

Los individuos pueden quejarse de ligera opresión en el pecho o tos o pitos, pero si la función pulmonar no demuestra una caída del 20% en el FEV₁, esto no es indicación de parar la prueba.

5.6 Reversión de la broncoconstricción

Se administrarán 200 microgramos de salbutamol (2 inhalaciones) mediante el MDI tal como se describe en el apartado 2.5. Posteriormente se realizarán maniobras completas de FVC tal como se describe en el apartado 2.4 (como se describe para la prueba de la metacolina). Se registrará el FVC y el FEV₁ post-broncodilatación y se calculará el mejor FEV₁ post-broncodilatación como el porcentaje del mejor FEV₁ inicial. Si este es superior al 90%, la prueba ha finalizado.

5.7 Prueba broncodilatadora

Se administrarán 200 microgramos de salbutamol (2 inhalaciones) mediante MDI tal como se describe en el apartado 2.5. Se realizarán maniobras completas de FVC tal como se describe en el apartado 2.3 (Como para la Espirometría Básica). Se registrará el FEV₁ y la FVC post-broncodilatación y el PEF de la maniobra.

Fórmulas para valores de referencia del FEV₁

FEV₁ varones $4.30 * \text{Altura en metros} - 0.029 * \text{edad en años} - 2.49$.

FEV₁ mujeres $3.95 * \ll \ll - 0.025 * \ll \ll - 2.60$.

Esta ecuación es sólo válida para mayores de 25 años. Si el individuo tiene menos de 25 años, asumiremos en la fórmula que tiene 25.

Cuestionario de función pulmonar.

Hoja de recogida de datos

1. ¿ Cuantas veces se ha despertado por la noche por falta de aire durante las últimas 2 semanas?

2. Durante las últimas 2 semanas, ¿su respiración ha estado

- a) peor que lo habitual
- b) igual que siempre
- c) mejor que lo habitual.

2.1. ¿ Ha fumado algún cigarrillo durante la última hora?

2.2 ¿ Ha usado algún inhalador (puffer) durante la última hora?

Si «si» a las preguntas 2.1 o 2.2 retrasar las pruebas funcionales hasta que transcurra una hora tras el último cigarrillo o tras la toma del inhalador. Si se hace, empezar en una nueva hoja.

3. ¿ Ha tenido alguna infección respiratoria durante las últimas 3 semanas?

Si «si» y el individuo acepta regresar, parar y citar para la próxima semana; si no proseguir con el cuestionario.

4. ¿ Cuantos días hace que acabó?

5. ¿ Ha tomado algún inhalador (puffer) (como en la pregunta 60 del Cuestionario Principal) durante las últimas 24 horas?

Si «no» pasar a la pregunta 6, si «si»:

5.1 ¿ Que inhalador(es) tomó y cuantas horas hace que lo(s) tomó?

Si la respuesta a la pregunta 5.1 es inferior a 4 horas, considerar:

- a) ¿ Esperar hasta que haya pasado el tiempo suficiente?
- b) ¿ Citar para otro día?

Si se hace, empezar en una nueva hoja.

6. ¿ Ha tomado alguna otra medicina (incluyendo píldoras, cápsulas o supositorios) (como en la pregunta 61 del Cuestionario Principal) para mejorar su respiración durante las últimas 24 horas?

Si «no» pasar a la pregunta 7, si «si»:

6.1 ¿ Que medicina(s) tomó y cuantas horas hace que la(s) tomó?

Si la respuesta a la pregunta 6.1 es inferior a 8 horas, considerar:

- a) ¿ Esperar hasta que haya pasado tiempo suficiente?
- b) ¿ Citar para otro día?

Si se hace, empezar en una nueva hoja.

7. ¿ Ha tomado algún antihistamínico o medicinas contra la tos durante el último mes?

Si «no» pasar a la pregunta 8. si «si»:

7.1 ¿ Que antihistamínico(s) o medicinas contra la tos tomó y cuantas horas hace que lo(s) tomó?

8. ¿ Ha tomado algún preparado conteniendo fenotiazina o imipramina durante el último mes?

Si «no» pasar a la pregunta 9, si «si»:

8.1 ¿ Que preparado(s) tomó y cuantos dias hace que lo(s) tomó?

9. ¿ Ha tendido algún ataque del corazón en los últimos 3 meses?

10. ¿ Esta actualmente tomando alguna medicación para el corazón?

11. ¿ Está actualmete tomando alguna medicación para la epilepsia?

12. ¿ Está actualmente tomando beta-bloqueantes, incluidas gotas para los ojos?

Si «si» a alguna de las preguntas 9-12 No hacer la prueba

Solo para mujeres

13. ¿ Esta embarazada?

14. ¿ Esta dando el pecho?

Si «si» a las preguntas 13 o 14 No hacer la prueba

15. ¿ Quiere que informemos a su médico de cabecera de los resultados de sus pruebas?

ESPIROMETRIA BASICA

1. Altura del individuo en metros

2. Peso del individuo en kilos.

3. Edad del individuo en años.

4. Sexo del individuo

5. FEV₁ Predicho.

6. FEV₁, FVC y PEFR Iniciales (en litros/segundo).

6.2. Número de intentos fallidos.

7. Mejor FEV₁ Inicial como porcentaje del FEV₁ predicho.

Si el mejor FEV₁ inicial es menor del 70% del predicho o menor a 1.5 litros

No se realiza la prueba de la metacolina. Pasar a prueba broncodilatadora.

PRUEBA DE LA METACOLINA

El individuo previamente debe haber firmado su consentimiento por escrito.

Prueba del diluyente

8. FEV₁ Control posterior a la prueba del diluyente.

8.1. Registrar dos maniobras técnicamente satisfactorias.

8.2. Número de intentos fallidos.

9. Mejor FEV₁ Control (post-diluyente) como % respecto al FEV₁ inicial.

Si el mejor FEV₁ control es < 90% del FEV₁ inicial parar la prueba de la metacolina y pasar a la reversión de la broncoconstricción.

Elección del protocolo de metacolina Largo o Corto.

10. ¿Respondió el individuo «si» a alguna de las preguntas 1, 2, 3, 5, 11 o 13 del cuestionario principal?

Si «no» pasar a protocolo corto.

Si «si» pasar a protocolo largo.

11. ¿ Seguiran protocolo corto o largo?

Protocolo corto:

Cambiar a protocolo largo si el FEV₁ cae a $\leq 90\%$ del FEV₁ control.

Stop prueba de la metacolina si el FEV₁ cae a $\leq 80\%$ del FEV₁ control.

Protocolo largo:

Stop prueba de la metacolina si el FEV₁ cae a $\leq 80\%$ del FEV₁ control.

Para cada dosis de metacolina administrada se registraran a los dos minutos los dos mejores FEV₁ y el número de intentos fallidos.

12. ¿Por qué se ha parado la prueba de la metacolina?

a) fin de la prueba (1mgr inhalado)

b) por caída del FEV₁ $\geq 20\%$

c) no consigue dos maniobras satisfactorias.

d) el individuo pide parar.

e) otras.(Especificar).

Reversión de la broncoconstricción

13. FEV₁ y FVC.

13.1 Registrar 2 maniobras técnicamente satisfactorias (en 5 intentos).

13.2 Número de intentos fallidos.

14. Mejor FEV₁ post-broncodilatación como % del FEV₁ inicial.

15. ¿El FEV₁ del individuo vuelve a estar entre el 10% del basal?

- Si «si» el individuo puede dejar el centro.

- Si «no» deberá repetir la inhalación de salbutamol.

Solo prueba broncodilatadora.

El individuo debe firmar su consentimiento para la prueba broncodilatadora.

16. FEV₁ y FVC

16.1. Registrar 2 maniobras técnicamente satisfactorias (en 5 intentos).

16.2. Número de intentos fallidos.

RECOLECCION DE ORINA DE 24 HORAS.

INTRUCCIONES PARA LOS VOLUNTARIOS.

Le han dado 2 recipientes para recoger la orina. Los recipientes contienen un preservante que no debe certer. Llene primero una botella. Cuando esta botella se vaya a llenar por completo, use la otra para evitar que se desborde.

Sostenga siempre el recipiente mientras lo llena para evitar pérdidas.

Si tiene necesidad de defecar, por favor orine primero en el recipiente de manera que no se pierda orina durante la defecación.

Para empezar la recogida de orina:

Cuando se despierte, vaya al lavabo como de costumbre y en esta ocasión no use el recipiente. Anote la fecha y la hora. Durante las próximas 24 horas debe recoger toda su orina en el recipiente que le hemos proporcionado.

Al día siguiente, a la misma hora que anotó el día anterior, orine dentro del recipiente. Anote por favor la hora en que acabó la recogida de orina.

La recogida de orina ha finalizado ya, y debe retornar el/los contenedor/es a la clínica en las próximas 24 horas.

Recuerde! es muy importante que recoja toda su orina de 24 horas en estos recipientes. Si usted no ha cumplido esto totalmente, indíquelo en el espacio correspondiente.

Protocolo de recolección de orina

Responda por favor a estas preguntas.

1. ¿A qué hora empezó la recogida de orina? Marque por favor AM o PM.
2. ¿En qué fecha empezó su recogida de orina? Día, mes y año.
3. ¿A qué hora finalizó la recogida de orina? Marque por favor AM o PM.
4. ¿En qué fecha finalizó su recogida de orina? Día, mes y año.
5. ¿Qué día empezó la recogida de orina? (Vg. Lunes).
6. ¿Cuán completa fue la recogida?
 - a) completa
 - b) completa excepto por unas pocas gotas
 - c) perdió mas que unas gotas pero menos de una taza
 - d) perdió más de una taza
7. Si se ha perdido más de una taza, ¿aproximadamente cuantas tazas llenas se perdieron?

Gracias por su colaboración.

Hoja de recogida de datos

1. Volumen de orina recogido en ml (medido por el trabajador de campo).
2. Tiempo de recolección de orina (en horas y minutos)
3. Fecha de inicio de la recogida de orina (pregunta 3)

4. Día de inicio de la recogida de orina (pregunta 5)

Codificar Lunes=1, Martes=2, Miércoles=3, Jueves=4, Viernes=5, Sábado=6
y Domingo=7.

5. Estimación de tazas llenas perdidas (pregunta 6). Codificar 1, 2, 3, 4.

6. Estimación de volumen perdido (ml). Una «taza llena» = 250 ml.

E.- RESULTADOS

RESULTADOS

Primera fase.-

Nuestra muestra inicial estaba constituida por 4000 personas con edades entre 20 y 44 años. De ellos, se consideraron «ausentes» o no localizables a 749 personas, lo que supone un 18.15% del total inicial.

Del resto de la muestra hemos obtenido respuesta de 2147 individuos, alcanzando por tanto el 66% de respuestas con respecto a la muestra inicial. El porcentaje de no-respuestas ha sido del 16%.

El porcentaje de respuestas ha sido similar en ambos sexos (1082 en mujeres, 50.39%; y 1065 en hombres, 49.60%). Desglosado por grupos de edad, también el número de respuestas ha sido igualmente similar en todos los grupos de edad encuestados, aunque algo inferior entre los individuos más jóvenes, pero sin alcanzar diferencias significativas.

El mayor porcentaje de respuestas se obtuvo tras el envío de la primera carta, alcanzando al 41% del total. Fue del 23% y del 21% tras el segundo y tercer envíos, respectivamente. Con el uso de la entrevista telefónica se consiguió el 15% restante.

En el gráfico 1 mostramos la frecuencia de sintomatología respiratoria, de manera global (No por grupo de edad), y diferenciada por sexos. El síntoma más frecuente en nuestra población era el haberse despertado por la noche a consecuencia de un ataque de tos. Este síntoma estaba presente en un 27.7% de los encuestados. Por sexos era más frecuente entre las mujeres (29.2%), frente a un 26.2% entre los hombres. Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0.02$).

Seguía en frecuencia la presencia de «pitos» o «silbidos» en el pecho alguna vez en los últimos doce meses. Este síntoma lo padece un 22.2% de los encuestados. Contrariamente a la presencia de tos, las sibilancias eran más frecuentes en hombres (27.8%) que en mujeres (16.8%). También estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Había padecido un ataque de asma alguna vez en los últimos 12 meses un 3.4% de la población. Este dato fue concordante con el porcentaje de individuos que tomaba medicación para el asma que también estaba en un 3.5%.

El hecho de despertarse con una opresión en el pecho o con sensación de falta de aire, eran algo inferiores (13.6% y 9.2%, respectivamente). Estos síntomas tenían una frecuencia similar en ambos sexos, sin embargo, la sensación de opresión en el pecho era significativamente más frecuente entre las mujeres incluidas en los grupos de mayor edad (30-44), con una $p < 0.001$.

Los síntomas de alergias nasales o rinitis, son padecidos por un 14.9% de la población. También este síntoma es más frecuente entre las mujeres ($p < 0.02$).

En la *Tabla 1* se muestran las frecuencias de los diferentes síntomas, en porcentaje con respecto al total de los encuestados, específicos por grupos de edad y sexo.

De acuerdo con el protocolo de estudio, para estimar la frecuencia de personas con síntomas sugestivos de asma, se contabilizaron como **sintomáticos** a aquellos individuos en

cuyos cuestionarios había una respuesta positiva a las preguntas:

3.- ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos 12 meses?

5.- ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos 12 meses? o

6.- ¿Toma actualmente alguna medicina (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el asma?

De esta manera, el porcentaje global de sintomáticos es de un 11.72%, siendo de un 10.9% entre los hombres y de un 12.5% entre las mujeres ($p=ns$).

La frecuencia de individuos sintomáticos de asma es similar a lo largo de los tres envíos por correo y entre los encuestados por teléfono.

Esta frecuencia de sintomatología relacionada con el asma es similar en ambos sexos. Aunque algo superior entre las mujeres de más edad (40-44 años), sin ser significativo.

Sin embargo, analizando a hombres y mujeres por separado, la frecuencia de sintomáticos es menor en el grupo de edad comprendido entre los 30-34 años con respecto a los restantes grupos de edad encuestados ($p<0.004$ entre los hombres y $p<0.01$ entre las mujeres).

Del total de la muestra elegible, no hemos podido conseguir información de un 16% de la misma (no-respuestas). De este grupo hemos tomado una muestra seleccionada de manera aleatoria compuesta por 50 personas. Hemos hecho una búsqueda exhaustiva de información a base de múltiples llamadas telefónicas y entrevista personal con el objeto de comparar a esta población no respondedora y la que sí contesta.

En la *Tabla 2* reflejamos los resultados de el estudio de no-respuestas. Ambas poblaciones son similares en cuanto a edades y distribución por sexos. No hay diferencias significativas entre ambas poblaciones ni en cuanto a la toma de medicación ni a la frecuencia de cada uno de los síntomas.

En base a este análisis de no-respuestas, los datos obtenidos al 66% de la muestra son de gran fiabilidad, ya que no hay diferencias entre ambas poblaciones.

Segunda fase

Esta parte del estudio supone el complemento definitivo a los datos provisionales obtenidos en la primera fase o de muestreo, mediante la ampliación de los conocimientos de síntomas en nuestra población y la realización de pruebas complementarias.

En esta segunda fase, hemos estudiado un total de 267 personas, de las cuales 123 eran hombres (46.1%) y 144 eran mujeres (53.9%). Esta muestra fue seleccionada aleatoriamente a partir de aquellas personas que habían respondido al cuestionario de la primera fase del estudio.

Todas ellas acudieron al centro donde se cumplimentó el Cuestionario ampliado mediante entrevista personal. Posteriormente se realizaron todas las pruebas complementarias incluidas en el protocolo de trabajo. Las pruebas de función pulmonar las completaron 225 individuos y las de atopia (Prick y determinación de IGE) se les realizó a 229 personas. El resto se negó tanto a extracción de sangre, como realización de tests cutáneos o pruebas de función pulmonar. En 11 casos no se practicaron estas últimas por cumplir los participantes criterios de exclusión para su realización (Obstrucción previa con $FEV_1 < 70\%$ en 10 casos y restricción con $FEV_1 < 1500$ CC en una cifoescoliosis severa). El resto de la población tenía una media del FEV_1 del 97.78% con respecto a su teórico. Otras 20 personas se negaron a la realización de las pruebas, y en los 11 casos restantes se paró la prueba por petición del individuo o por no ser valorable para su evaluación. No existen diferencias en cuanto a edad, sexo ni frecuencia de síntomas entre el grupo de personas que aceptaron hacerse las pruebas complementarias y aquellas que lo rechazaron.

La correlación entre los datos de las respuestas obtenidas en el cuestionario screening y en el ampliado fue variable, con una tendencia general a aumentar la frecuencia de sintomáticos en esta segunda fase. Así los test de correlación de Pearson reflejaron $r=0.48$ ($p<0.01$) para el haber sufrido una crisis de asma, $r=0.14$ ($p<0.05$) para el ataque de tos nocturna, $r=0.29$ ($p<0.01$) para el despertar con sensación de falta de aire. Para la presencia de sibilancias la correlación era mucho mejor, alcanzando una $r=0.72$ ($p<0.01$). Sin embargo sí existen diferencias en cuanto a la frecuencia de Riníticos según los datos obtenidos en ambas fases, también con una tendencia a que la frecuencia sea superior en la segunda fase.

Como hemos mencionado la proporción de individuos con algún síntoma era superior, de tal forma que globalmente encontramos un 30.3% de personas con *Sibilancias* en el pecho en alguna ocasión en los últimos 12 meses, se habían despertado con una sensación de *Falta de aire* el 18% de la población y hasta un 33% de ellos referían haberse despertado por un *Ataque de tos*. La frecuencia de asma autodeclarado en el pasado era de un 11.2%, y bajaba a un 4.49% para el asma actual definido como alguna *Crisis de asma* en el último año. De entre las personas que padecían asma, el 86.7% de ellos había sido diagnosticado por un médico y sólo en 4 casos (13.3%) no estaba establecido el diagnóstico por un profesional. La mayoría de las personas encuestadas habían comenzado a tener síntomas a edad temprana (18.6 años \pm 12.29).

Entre las personas que habían tenido alguna crisis asmática en los últimos 12 meses, la frecuencia de estas fue de 3.5 ± 1.5 crisis/año, ocurriendo en el 63% de los casos en los meses de Marzo a Junio y en el 33% en el periodo Septiembre-Diciembre.

El porcentaje de participantes que consumía alguna medicación para el asma subía

con respecto a la primera fase a un 5.61%.

No hemos encontrado grandes diferencias en relación a la sintomatología en cuanto al sexo, excepto para el ataque de tos nocturna que está presente con mayor frecuencia entre las mujeres ($p < 0.001$), la presencia de sibilancias acompañadas de disnea, también más frecuentes en el sexo femenino ($p < 0.03$). Asimismo, las alergias nasales y la Rinitis también eran más frecuentes entre las mujeres ($p < 0.03$).

Para estimar el porcentaje de la población con síntomas sugestivos de asma, lo que hemos Definido como *Sintomáticos* según el protocolo de trabajo, hemos contabilizado igualmente a aquellos que respondían de manera afirmativa a alguna de las preguntas que hacían referencia a: «despertarse con sensación de falta de aire», haber tenido un «ataque de asma» en el último año, o «tomar medicación para el asma». De esta manera, la frecuencia de sintomáticos de asma se elevaba a un 20% de la población, cifra claramente superior a la encontrada en el screening, que era de un 11.72%.

Una vez obtenidos los datos sobre sintomatología, lo unimos a los datos que se extrajeron de las pruebas de función pulmonar.

Para determinar la reactividad bronquial realizamos la prueba de provocación con metacolina a 225 individuos. La dosis máxima acumulada permitida por el protocolo fue de 1 mg o 5.117 μ moles de metacolina. Definimos como hiperreactivos a aquellas personas en las que se produjo una caída igual o superior al 20% en el FEV₁ con respecto al mejor post-diluyente tras cualquiera de las dosis de metacolina administradas. Esta caída se produjo en 24 de los participantes, lo que representa una frecuencia de hiperreactivos en nuestra población del **10.66%**. La media de la PD20 (Dosis acumulada en μ moles a la que se produce la caída del 20% en el FEV₁) fue de 1.88 ± 1.73 . Asimismo calculamos la pendiente de la curva de caída del FEV₁ con respecto a la dosis administrada según la fórmula :

$$\text{Log}_{10} (\text{FEV}_1 \text{ inicial} - \text{FEV}_1 \text{ final}) * 100 / \text{log}_{10} (\text{última dosis administrada}) + 10.$$

La media de la pendiente de la curva fue 0.79 ± 0.36 .

Sólo en 2 casos el FEV₁ se encontraba por debajo del 80% del teórico y en ambos casos la prueba broncodilatadora fue negativa.

Para establecer la frecuencia de sintomatología asmática se contabilizaron a aquellas personas que tenían **Hiperreactividad sintomática**, es decir, síntomas más hiperreactividad bronquial demostrada con Pd20 < 5.117 μ moles. De esta forma y teniendo en cuenta los síntomas sugestivos de asma, encontramos que la frecuencia de Sibilancias con hiperreactividad bronquial fue de un 8%. Tenían despertares nocturnos con falta de aire e hiperreactividad asociada el 5.33%, ataque de tos nocturna el 5.77%. El porcentaje de individuos que habían tenido asma en el pasado y que tenían hiperreactividad es del 6.66%. En cuanto al asma actual, es decir, alguna crisis de asma en los últimos 12 meses y además hiperreactividad bronquial, el porcentaje en nuestra población es del 3.55%.

Cuando asociamos la frecuencia de personas *Sintomáticas* de asma según hemos definido en el protocolo de trabajo (Falta de aire nocturno, crisis de asma o medicación para el asma) con reactividad demostrada, la prevalencia de asma en nuestra población alcanza el **6.22%**, porcentaje muy similar al hallado entre las personas que decían padecer asma y que en su inmensa mayoría había sido diagnosticado por un médico.

Comparación de síntomas relacionados con el asma obtenidos en el screening, en el cuestionario ampliado y frecuencia hallada al aplicar el factor hiperreactividad bronquial. (N=225)

	SCREENING	CUESTIONARIO	+ HR
SIBILANCIAS	22.2 %	30.3 %	8%
FALTA DE AIRE	9.2 %	18%	5.33%
TOS NOCTURNA	27.7 %	33%	5.77%
ASMA EN PASADO	--	11.2%	6.66%
ASMA ACTUAL	3.2%	4.49%	3.55%
<u>SINTOMATICOS</u>	11.72%	20%	<u>6.22%</u>

Con objeto de evaluar si estos síntomas eran representativos para reflejar la prevalencia de asma (Síntomas más hiperreactividad bronquial), hemos calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de estos síntomas en función de la reactividad bronquial (metacolina positiva).

Las «Sibilancias nocturnas» es el síntoma con mayor sensibilidad manteniendo una aceptable especificidad, sin embargo la mayor especificidad la tiene el haber padecido asma en el pasado (95%). Además este diagnóstico previo es el que muestra el mejor Índice de Youden (Sensibilidad+especificidad)-100. Tanto la «crisis de falta de aire» nocturna como los síntomas sugestivos de asma tienen buena especificidad, pero con menor sensibilidad.

Factores Relacionados

Sexo

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de Asma en función del sexo. Cuando lo analizamos por síntomas, únicamente existe esta diferencia en la prevalencia de «Tos Nocturna», que es más frecuente entre las mujeres que los hombres ($p < 0.001$), así como la presencia de Sibilancias con disnea ($p < 0.03$). Sin embargo la frecuencia de **Sintomáticos** es similar en ambos sexos.

Las alergias nasales y Rinitis también son más frecuentes entre el sexo femenino ($p < 0.03$).

Atopia

Este factor será desarrollado posteriormente al hablar de los resultados de las pruebas de alergia. Hay una indudable relación entre atopia y asma, así el 70% de los pacientes con asma en el pasado tenían pruebas de atopia (Prick test) positivas. Entre los que hemos definido como *Sintomáticos* hasta el 65% tenía pruebas de alergia positivas. Este porcentaje se incrementa hasta el 71% entre las personas que sufrían de Rinitis.

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares juegan un papel importante en la prevalencia de asma. Esta es más frecuente entre los hijos de asmáticos. El riesgo de padecer asma es 3.2 veces superior si el padre es el que ha padecido el asma que si lo es la madre (Odds-Ratio 1.34 frente a 4.42 $p<0.01$). Analizando síntoma a síntoma, la presencia de «sibilancias» es más frecuente entre los hijos de asmáticos independientemente del sexo del progenitor (Odds-Ratio 1.78 Ic 0.95-3.32; $p<0.02$), así como los «ataques de tos nocturna» (Odds-Ratio 1.44 Ic 0.89-2.23; $p<0.03$).

Habito tabáquico

Hay una relación entre algunos síntomas y el hábito de fumar que son claras. La presencia de «ataques de tos nocturna» ocurren con más frecuencia entre aquellos que han sido o son fumadores independientemente del sexo y edad (Odds-Ratio 2.18 Ic 1.09-4.32; $p<0.001$).

Hay una tendencia a que las crisis asmáticas sean más frecuentes entre los que son fumadores, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p<0.08$). Un 9.49% de las personas fumadores decían padecer asma en el pasado y hasta un 16.20% de los fumadores tenían síntomas relacionados con el asma (despertares con crisis de falta de aire, crisis de asma o usar medicación para el asma en los últimos 12 meses).

Algunos síntomas que son más frecuentes entre los fumadores como las «sibilancias», tienen una frecuencia mucho mayor en el caso de que sean fumadores actuales (en el último año) con un Odds-Ratio de 4.19 Ic 1.81-10.50; $p<0.001$). Además este riesgo se incrementa en función del número de cigarrillos al día, sobre todo en aquellos individuos que sobrepasan los 15 cigarrillos/día ($p<0.009$). Sin embargo no hemos encontrado relación entre los síntomas y la edad de comienzo del hábito tabáquico, años transcurridos fumando ni entre hombres y mujeres.

Infecciones respiratorias en la infancia

La frecuencia de personas que han tenido asma es muy superior entre aquellas que han sufrido alguna infección respiratoria importante antes de los 5 años de edad (Odds-Ratio 3.85 Ic 1.49-9.43; $p<0.001$). Además la frecuencia de otros síntomas respiratorios como las «sibilancias» también son más frecuentes en este grupo de personas, si bien no llegan a alcanzar la significación estadística. Sin embargo no hemos encontrado relación ni con las crisis de asma ni con la toma de medicación actual para el asma.

Vivienda

Existen ciertas características en el ambiente doméstico que se relacionan con síntomas respiratorios. Por ejemplo, aquellas viviendas con mayor humedad parecen constituir algún factor de riesgo para los síntomas respiratorios. Las «Sibilancias» son más frecuentes en aquellos individuos que han tenido o tienen problemas de inundaciones o roturas de cañerías en su casa en el último año (Odds-Ratio 2.37 Ic 1.30-4.30; $p < 0.001$), y aunque no alcanza la significación estadística, también son más frecuentes los «ataques de tos nocturna» en las personas en cuyas casas ha habido Moho en las paredes en los últimos 12 meses. ($p = 0.09$).

No encontramos ninguna relación entre la sintomatología y el empleo de moquetas, cortinas, alfombras o muebles forrados con tela en la zona de la vivienda donde se pasa la mayor parte del tiempo, si bien, los «ataques de falta de aire» nocturnos, dato importante para definir sintomáticos de asma, son más frecuentes entre las personas que tienen muebles tapizados o forrados con tela o espuma en su propio dormitorio. (Odds-Ratio 2.17 Ic 1.01-4.42; $p < 0.02$).

No encontramos ninguna relación con el tipo de vivienda, ni con la antigüedad de la misma si no hay otro factor añadido como la humedad. Tampoco la encontramos con el empleo de extractores de humos, ni con el tipo de combustible empleado para cocinar o para calefacción. Sin embargo, el uso de aire acondicionado supone un factor en cierto modo «protector» para el asma, ya que el riesgo de tener asma era la mitad entre aquellos que tenían aire acondicionado con respecto a los que no lo tenían ($p < 0.002$). No encontramos relación ni con calefacción por aire ni con calefacción central ya que este último tipo es muy escaso en nuestra zona (sólo 11 personas decían tenerlo).

Dieta

El tipo de alimentación también tiene influencia en la sintomatología encontrada. Algunos síntomas tienen tendencia a relacionarse con la cantidad de comida envasada o precocinada que se consume a la semana (Sibilancias $p < 0.05$), así como con el uso de medicación para el asma ($p < 0.006$). Sin embargo otros síntomas y las crisis de asma no llegan a alcanzar la significación estadística. La frecuencia de crisis de asma en los últimos 12 meses es superior entre aquellos individuos que consumen con mayor asiduidad bebidas dulces con gas que llevan algún tipo de aditivo ($p < 0.02$).

No encontramos ninguna relación con la ingesta de alimentos entre comidas, ya sean salados, dulces o vegetales.

Por otra parte hemos analizado la potencial relación entre la ingesta diaria de sodio, potasio y calcio, reflejada en la eliminación urinaria en 24 horas de dichos iones corregida por peso y excreción de creatinina, con la presencia de hiperreactividad bronquial. Obtuvimos orina de 50 varones con una edad media de 32.6 años. Para analizar la excreción urinaria de electrolitos dividimos tanto los valores de iones en mmoles/l como su equivalente logarítmico en terciles. La hiperreactividad bronquial fue evaluada mediante la pendiente de la curva dosis respuesta según el método descrito anteriormente. Ninguno de ellos sufrió ninguna modificación en sus hábitos dietéticos ni recibió ningún tipo de medicación que pudiera interferir con la excreción urinaria de iones. La evaluación de los resultados fue realizada mediante test de

análisis de la varianza (ANOVA) y chi cuadrado. De esta forma, al evaluar la pendiente de la curva dosis respuesta a la metacolina, esta reveló que la pendiente se iba haciendo mayor a medida que la excreción urinaria de potasio aumentaba y la diferencia de las medias de excreción en relación a la pendiente era significativa ($p < 0.05$). Análisis similares realizados con la excreción de sodio y calcio en 24 horas no mostraron relación entre la excreción de dichos iones y la reactividad según la pendiente de la curva dosis-respuesta.

Por otra parte, también analizamos la posible relación de la excreción urinaria de estos iones con la sintomatología, la función pulmonar, el estado atópico y el hábito tabáquico; pero no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa. Encontramos una mayor frecuencia de asmáticos entre las personas con mayor excreción de potasio pero sin alcanzar la significación estadística. Esto no ocurría con el sodio o el calcio.

PRUEBAS ALERGICAS

1.- TEST CUTANEOS. IGE TOTAL

Las pruebas cutáneas mediante Prick y la extracción de sangre para determinación de IgE total y específica fueron realizadas a 229 personas, 110 hombres (48%) y 119 mujeres (52%). Hemos empleado como control positivo 10 mg/ml de Histamina. La media del habón de Histamina fue de $61 \pm 31 \text{ mm}^2$ (Diámetro medio de 7.74 mm). Como control negativo empleamos suero fisiológico. Se realizó una prueba previa para comprobar la variabilidad del método por parte de los técnicos que fue inferior al 20%.

Consideramos como positivo a aquel test cutáneo cuyo habón fuera mayor o igual a 16 mm^2 con un control negativo menor de 9 mm^2 . En 23 personas (10.04%) el habón del control negativo fue superior a 9 mm^2 (Diámetro mayor de 3 mm), por lo que no han sido contabilizadas como positivos para el prick por la sospecha de que presentarían Dermografismo y pudieran suponer un sesgo en los resultados.

En 61 personas (26.63%) existía algún test cutáneo positivo, siendo lo más habitual el que las positividades ocurrieren frente a 2 o más alérgenos en la misma persona. Si asociamos la IgE a la definición de atopia, contabilizando como positivo a aquellas personas con algún test cutáneo positivo y una IgE total mayor a 125 UI/ml, el porcentaje de atópicos cae a un 10.04%. Para la realización de los cálculos estadísticos dado que es una variable continua, hemos transformado los valores de la IgE total a escala logarítmica. La media de estos valores fue de 1.61 ± 0.61 .

La frecuencia de sensibilización a alérgenos en nuestra población es la siguiente:

G5: Lolium.	27.07%
G8: Poa.	22.27%
G6: Hierba timotea	23.14%
T9: Olivo.	21.39%
D1: D. Pteronissinus	21.39%
E1: Gato	12.66%
M2: Cladosporium	13.97%
M6: Alternaria	11.35%
T3: Abedul	10.04%
W21: Parietaria	7.4%
W1: Ragweed	4.36%

La sensibilización aparece con más frecuencia frente al ácaro del polvo y a aquellos alérgenos que son más frecuentes en nuestro medio ambiente (Olivo, y gramíneas G5, G6 y G8).

Encontramos una buena relación entre los niveles de IgE total (transformación logarítmica) y la positividad en los test cutáneos, existiendo diferencias en los valores de IgE Total entre las personas con Prick positivo y negativo ($p < 0.005$).

Hiperreactividad bronquial

La atopia es un factor importante en la presencia de hiperreactividad bronquial. Esta ocurre con mayor frecuencia entre las personas que tienen algún test cutáneo positivo (OR: 2.10 Ic:0.80-5.65; $p<0.01$) y sobretodo en los que tienen alguna sensibilización a los alérgenos presentes en nuestro medio y que por tanto les pueden afectar más directamente ($p<0.001$).

Con respecto a la IgE total, la correlación con la PD20 muestra una $r=-0.34$. Aquellos con niveles en sangre de IgE superiores, tienen valores inferiores de Pd20, son más hiperreactivos ($p<0.001$).

Sintomatología

Los síntomas como «sibilancias», «crisis de falta de aire nocturna» y «crisis de tos nocturna», así como el asma en el pasado, son mucho más frecuentes entre aquellas personas con positividad en los test cutáneos. Esta relación es más intensa con los alérgenos más frecuentes en el medio ($p<0.001$). Sin embargo, no encontramos que exista ninguna relación entre la sensibilización a pólenes de *Abedul* (que no existe en nuestro medio) con ningún síntoma. Lo mismo ocurre con la sensibilización a alternaria.

La IgE total no influye en síntomas como «Sibilancias» o «Ataques de tos nocturna», sin embargo sí se relaciona con las «crisis de falta de aire nocturna» ($p<0.02$), con la presencia de Asma en el pasado ($p<0.001$), con la presencia de crisis de asma y con la toma de medicación para el asma en los últimos 12 meses ($p<0.04$), orientando a una relación estrecha entre asma e IgE. No hemos encontrado diferencias en los niveles de IgE ni en la positividad de los test cutáneos entre fumadores y no fumadores.

Entre las personas que habían padecido asma en el pasado hasta el 70% tenían positividades en los test cutáneos. El 71% de los riniticos tenían test cutáneos positivos y el 65% de los «Sintomáticos» de asma tienen pruebas de alergia positivas.

Factores Relacionados

1.- Tabaco Paterno: No encontramos ninguna relación entre la positividad en los test cutáneos y el hábito tabáquico del padre. Sin embargo los hijos de padres fumadores tienen niveles superiores de IgE total en sangre periférica y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.001$). Por otra parte esta relación no aparece si la que fuma es la madre.

2.- Antecedentes familiares: La presencia de algunas enfermedades con componente alérgico en los padres parece tener alguna influencia en el desarrollo de sensibilización atópica, si bien según el tipo de enfermedad que hayan padecido los padres, el riesgo es diferente. En este caso los antecedentes del padre no han mostrado ninguna relación con la sensibilización atópica ni con IgE ni con test cutáneos. El asma materno tampoco mostró ninguna influencia. Si la madre había tenido Eccema o Rinitis, la posibilidad de tener Test cutáneos positivos era muy superior ($p<0.03$), sin embargo no había diferencias en los niveles de IgE total entre los hijos de madres con estas enfermedades y aquellas que no las tenían.

3.- Animales en la infancia: Con este factor vuelven a surgir discrepancias entre los resultados del Prick y la IgE total. Los niveles de esta última no son superiores entre las personas

que tuvieron algún animal doméstico en su domicilio en la infancia, cualquiera que haya sido este.

Los test cutáneos frente a cualquier alérgeno, eran más frecuentemente positivos en las personas que habían tenido Perros como mascota en su infancia (45.3% de la población., $p < 0.05$) pero no ocurría con otros animales igualmente frecuentes como gatos (33.5%) o pájaros (58.4%). La presencia de gatos en la infancia tampoco suponía un riesgo mayor de sensibilización específica a ese alérgeno en la vida adulta (el único epitelio animal detectado según el protocolo de trabajo).

4.- Infecciones en la infancia: Al contrario de lo que ocurría con los síntomas, este factor no influye en las determinaciones de atopia tanto por Prick como por IgE.

5.- Vivienda: Las condiciones de la vivienda no mostraron ninguna influencia en los niveles de IgE.

La positividad en los test cutáneos frente a ácaros sobretodo, aunque también con otros alérgenos si bien en menor intensidad, guarda relación con el uso en la zona de la vivienda donde se pasa la mayor parte del tiempo de muebles tapizados o forrados con tela, lana o espuma (OR: 1.90 Ic: 0.96-3.77 $p < 0.04$). Al contrario de lo que ocurría con los síntomas no se relaciona con el uso de estos materiales en el dormitorio.

6.- Otros factores: Otros condicionantes como la humedad, empleo de aire acondicionado, uso de extractor o deshumidificador, el tipo de dieta, antigüedad de la vivienda, etc no parecen guardar relación con la atopia.

Calculamos la sensibilidad y especificidad de los test cutáneos comparándolos con las preguntas 52 y 53 del protocolo que hacen referencia a la presencia de determinados síntomas de aparición invariable y «siempre» que se está en contacto con alérgenos.

Sensibilidad y especificidad de los test cutáneos con respecto a la sintomatología (N=229). Habón $\geq 16 \text{ mm}^2$.

<u>SENSIBILIDAD</u>	49
<u>ESPECIFICIDAD</u>	86
<u>VPP</u>	79
<u>VPN</u>	62
<u>I. YAUDEN</u>	35

F.- DISCUSIÓN

Discusión

En diferentes trabajos²⁵⁻²⁶ parece demostrarse que hay un aumento del número de personas que han precisado de atención en los servicios de urgencias por asma severo, así como un aumento de la mortalidad por esta enfermedad en los países industrializados, fundamentalmente en personas jóvenes. En Estados Unidos se ha objetivado un aumento global de la mortalidad del 46% y de los nuevos casos diagnosticados de Asma de un 35% durante el último decenio¹⁴⁸. De igual manera, la prevalencia de Asma auto-declarado ha pasado de un 3.1% a un 4.3% en el mismo periodo de tiempo. En un trabajo reciente de la clínica Mayo se demuestra un aumento global del 54% en la incidencia de asma entre los años 1964 y 1983¹⁴⁹. A la vista de estos datos, parecen necesarios estudios sobre prevalencia de asma y sus factores de riesgo como el llevado a cabo en Europa (ECRHS), que intenten aportar respuestas de porqué a pesar de contar con más recursos terapéuticos, el asma tiene una tendencia tan desfavorable en los últimos años, a pesar de ser una de las enfermedades teóricamente previsibles.

A la hora de realizar estudios epidemiológicos sobre asma nos encontramos con el inconveniente de la falta de especificidad de los diferentes síntomas relacionados con esta enfermedad y la necesidad de que estos sean fáciles de entender por parte de la población a la que se va a analizar cuando se les pregunta por ellos. De todas formas, la mayoría de autores parece estar de acuerdo en que un cuestionario cuidadosamente diseñado es actualmente la mejor herramienta disponible para detectar síntomas actuales de asma, referidos a los últimos doce meses, cuando se realizan estudios epidemiológicos de tipo transversal sobre una amplia población general¹⁵⁰. Normalmente los datos positivos fundamentales en este tipo de estudios son la presencia de crisis de disnea con sibilancias o tener un diagnóstico de asma realizado por un médico. Así Enarson et al¹⁵¹ encuentra una fuerte correlación positiva entre la existencia de estos síntomas en un cuestionario cumplimentado por el propio individuo con la demostración posterior de una hiperreactividad bronquial en el test de metacolina, no ocurriendo lo mismo cuando el síntoma mencionado es la sensación de opresión en el pecho. De todas formas, en su trabajo el mejor dato y más fuertemente predictor de hiperreactividad bronquial era el tener un diagnóstico de asma efectuado por un médico¹⁵⁰. Nosotros también hemos encontrado que el síntoma «Sibilancias» es el que tiene una mayor sensibilidad para definir asma, sin embargo hallamos de igual modo que el dato que mejor define al asmático en estudios epidemiológicos es el que tiene ese diagnóstico emitido por un facultativo.

La toma de medicación para el asma probablemente cree más confusión, ya que similares fármacos son empleados en diversas enfermedades pulmonares, fundamentalmente en el caso de los broncodilatadores, ya que estos son usados en otras enfermedades de la vía aérea además de en el asma. Una vez hecha esta salvedad, debemos decir que el porcentaje de personas que tomaban medicación para el asma (5.61%) está muy cercano a la frecuencia de asmáticos que hemos encontrado en nuestra población (6.22%).

A pesar de que está demostrado en numerosos trabajos que existen síntomas sugestivos de asma como los descritos anteriormente sin que se demuestre una hiperreactividad bronquial en el test de provocación inespecífica o en la prueba broncodilatadora, y viceversa (que hay personas sanas con hiperreactividad bronquial demostrable), la mayoría de autores

propugnan como definición de la existencia de Asma en estudios epidemiológicos a la presencia de *hiperreactividad sintomática*, es decir, crisis de sensación de falta de aire y sibilancias más un test de provocación inespecífica positivo²⁸. Uno de los primeros pasos por tanto es detectar a aquellos individuos con sintomatología respiratoria sugestiva de la existencia de enfermedad asmática en una muestra suficiente de población general seleccionada aleatoriamente. En esta primera fase no se intenta encontrar una causa que explique los síntomas, y este es uno de los motivos por los que en el cuestionario empleado en toda Europa no se haga referencia a un dato de evidente importancia como el hábito tabáquico, ya que este es analizado en fases ulteriores de acuerdo al protocolo empleado en las 48 áreas implicadas en este estudio multicéntrico.

En nuestro país existe poca experiencia en este tipo de trabajos epidemiológicos realizados sobre población general, en los que la colaboración de un gran número de personas sanas es fundamental. A diferencia de lo que ocurre en los países nórdicos, el porcentaje de respuestas en un muestreo por correo suele ser bajo. Este hecho quedó patente en las pruebas piloto del ECRHS¹⁵² en España, donde el porcentaje de participación oscilaba entre un 24% y un 40% de respuestas. Nosotros hemos obtenido un porcentaje superior al 66% mediante el uso del correo y el teléfono, lo cual supone un resultado más que aceptable si tenemos en cuenta los resultados del estudio piloto. Los análisis de repetibilidad realizados en pruebas piloto indicaron que la concordancia correo-teléfono es muy elevada en el cuestionario empleado en el ECRHS; el índice Kappa alcanzó valores entre 0.66 y 1, siendo considerado muy bueno por encima de 0.75¹⁵³.

Uno de los principales problemas con el que nos enfrentamos en este tipo de estudios es precisamente la escasa participación ciudadana. Este hecho plantea la duda de que los resultados obtenidos estén sesgados por la mera dificultad de alcanzar un porcentaje suficiente de respuestas. Consideramos que el 66% obtenido es más que aceptable, aunque todavía nos preocupaba el 16% de no respondedores. Por ello fue necesaria la realización de un análisis de «no-respuestas» seleccionando una muestra aleatoria de entre el grupo de personas que se habían negado a participar, y tratamos por todos los medios disponibles de obtener información para poder comparar ambas poblaciones. El grupo de «ausentes» (personas no localizables por errores censales) constituye un sesgo aleatorio, y por lo tanto de escasa trascendencia a la hora de modificar los resultados finales. Sin embargo el grupo de «no-respuestas» si es un sesgo sistemático que puede modificar ampliamente los resultados. En nuestro caso demostramos que no existían diferencias significativas entre la población que había respondido y la que no lo había hecho, y por lo tanto ese 16% de no respuestas no iba a influir en los resultados y consideramos que el 66% de la muestra era suficientemente representativo para el análisis de la segunda fase.

El índice de respuestas ha sido similar en hombres y mujeres. De las 2147 personas, en un 49% de los casos se contestaba de manera afirmativa a la existencia de algún tipo de sintomatología. Este porcentaje es sorprendentemente «alto» y difícil de explicar, casi la mitad de la población refiere algún tipo de síntoma. Entre estos, los síntomas presentes de manera más habitual en nuestra población son los referidos a la existencia de «silbidos o pitos en el pecho» y los despertares por «ataques de tos nocturna». Las «sibilancias» son más frecuentes

entre los hombres y la «tos nocturna» entre las mujeres. Ambos síntomas forman parte del cortejo sintomático del Asma y también del hábito tabáquico y por tanto era lógico esperar que la frecuencia de ambos fuera alta. Sin embargo no encontramos explicación al hecho de que uno lo sea en hombres (Grupo donde hay mayor prevalencia de fumadores, y el tabaco influye grandemente en la aparición de sibilancias nocturnas) y el otro lo sea en las mujeres donde la prevalencia del tabaco es menor. Esta diferencia de síntomas entre ambos sexos ha sido encontrada también por otros grupos de trabajo del ECRHS¹⁵⁴.

En cuanto al número de personas que decían haber tenido «una crisis de asma» y estar tomando «medicación para el asma», los datos eran algo más concordantes (4.49% y 5.61% respectivamente). De todas formas encontramos un porcentaje de personas con síntomas sugestivos de asma muy superior (6.22%) al de personas que están en tratamiento y este hallazgo probablemente refleja que hay personas con enfermedad asmática que no están realizando un tratamiento de forma correcta, o que desconocen su enfermedad en concreto y piensan que su medicación es para otro tipo de alteración pulmonar o de la vía aérea pero no para el asma.

Para determinar la prevalencia de asma cuando se analiza a población general, existen grandes problemas a la hora de definir cuáles son las personas con sintomatología realmente asmática y aquella que tiene otro tipo de sintomatología respiratoria. Uno de los síntomas más frecuentes en el asmático es la presencia de «Sibilancias», así encontramos que es el síntoma con mayor sensibilidad a la hora de determinar la presencia de asma, con un valor predictivo negativo de 96. Dicho de otro modo, es altamente improbable que una persona que no tenga este síntoma sea asmático. Sin embargo la especificidad es menor. Existen personas con Sibilancias que no son asmáticos, fundamentalmente aquellas que son fumadoras. Encontramos un porcentaje realmente elevado de individuos con este síntoma dentro de la población alcanzando al 30% de la muestra analizada, fundamentalmente en el grupo de hombres fumadores, siendo menor entre las mujeres.

Por otra parte no es un síntoma que se correlacione exactamente con la presencia de hiperreactividad bronquial, ya que cuando aplicamos este concepto la frecuencia sufre un drástico descenso hasta el 8% de la población.

Ocurre algo similar con la falta de aire nocturna y el ataque de tos. El primero, aunque es el que mejor se correlaciona con la reactividad bronquial a metacolina en estudios previos, constituye un síntoma que puede inducir a confusión. Así gran número de personas hacían referencia a esta sensación con motivo de stress o nerviosismo, en absoluto relacionado con el asma. Quizá por esta razón en nuestra muestra había gran diferencia entre las personas que tenían ataques de falta de aire nocturna (18%) y aquellos que además tenían reactividad bronquial demostrada (5.33%).

La tos nocturna parece ser un síntoma eminentemente femenino si nos atenemos a los resultados, ya que hasta el 41% de las mujeres habían tenido este síntoma en alguna ocasión en los últimos 12 meses. En los hombres este porcentaje descendía hasta el 21%. Realmente parece un porcentaje muy elevado con sintomatología respiratoria. No encontramos explicación a este hallazgo. Realmente las mujeres son menos fumadoras que los hombres y por lo tanto no podemos achacar al tabaco toda la responsabilidad. Además la influencia del tabaco

en este síntoma es la mitad de la que tiene sobre las sibilancias (OR: 2.18 frente a 4.19). Tampoco encontramos que las mujeres sean más Sintomáticas para el asma globalmente, aunque sí que tienen con más frecuencia el diagnóstico previo de asma. Al contrario que con las sibilancias y el tabaco, no hallamos una causa que aclare porqué las mujeres son más tosedoras que los hombres.

El uso de cuestionarios para determinar la prevalencia de asma tienen el inconveniente de que son subjetivos y pueden estar influenciados por aspectos Psicológicos, culturales o sociológicos, de tal forma que este tipo de cuestionarios pueden sobreestimar la frecuencia de personas con síntomas, dato que hemos podido constatar.

Por este motivo, parece claro que ni los síntomas ni la hiperreactividad tenidos en cuenta por separado pueden discriminar la frecuencia de asma en la población. En el caso de la hiperreactividad bronquial, esta va a depender del punto de corte que se tome a partir del cual se considere a un individuo como hiperreactivo. El problema de la arbitrariedad a la hora de elegir el punto de corte se evita en parte al asociar los síntomas que hayan estado presentes en los últimos 12 meses, ya que suele ocurrir que a mayor sintomatología o más severa, la reactividad también es mayor. Nosotros encontramos que entre el grupo que había sido diagnosticado de asma, la reactividad bronquial inespecífica estaba presente en el 58%. Sin embargo en el grupo constituido por los que habían tenido síntomas de asma en los 12 meses, la reactividad bronquial estaba presente hasta en el 80% de ellos.

La reactividad bronquial inespecífica está presente hasta en un 23% de los fumadores, y cerca de un 15% de personas sin síntomas tienen hiperreactividad bronquial, a pesar de lo cual su existencia discrimina muy bien entre aquellas personas con asma y los que no lo tienen cuando aplicamos los síntomas sugestivos de la misma.

La frecuencia de personas con reactividad bronquial definida como una caída del FEV₁ por debajo del 20% de su basal tras la prueba de la metacolina en nuestra población alcanza el 10.66%, porcentaje similar al encontrado en otros países de nuestro entorno, exceptuando en Australia y Nueva Zelanda donde los porcentajes son mucho más elevados alcanzando hasta un 20% de la población sobretodo infantil⁶⁹.

La frecuencia de asma en nuestra población es del 6.22%, no encontrando diferencias entre ambos sexos. Hemos analizado a un grupo de personas con edades entre 20 y 44 años con el objeto de que no se incluyeran ni niños que en un momento dado dejaran de ser asmáticos al llegar a la edad adulta ni tampoco hemos incluido personas de más de 45-50 años en los que la prevalencia de enfermedades cardiovasculares podría artefactuar algunos síntomas, por lo que el 6.22% es la prevalencia de Asma establecida en las edades medias de la vida.

Con respecto a la sensibilización atópica, esta constituye un factor determinante en la presencia de asma. Encontramos un 26% de personas con sensibilización alérgica mediante prick en la población general, siendo de hasta del 65% entre los que hemos definido como Sintomáticos y del 70% entre los que habían padecido asma en el pasado, lo cual refleja la fuerte correlación entre asma y atopía.

Lo más habitual es la sensibilización a 2 o más alérgenos (49%) que la monosensibilización (18%). Esta ocurre con más frecuencia frente a los alérgenos que están

presentes en nuestro medio, fundamentalmente, acaros, olivo y gramíneas silvestres. La sensibilización alérgica influye de manera diferente en la enfermedad, así vemos que el asma está más relacionada con la sensibilización a ácaro mientras que la rinitis lo está con los pólenes. En cuanto a la rinitis la atopia está presente hasta en un 71%.

En cuanto a los niveles de IGE, encontramos buena correlación entre sus valores y la positividad en el prick, no estando influenciados por el tabaco, sexo ni la edad, si bien el grupo de edad no es lo suficientemente amplio como para que estas diferencias se muestren con claridad, ya que sus valores parecen declinar a lo largo de la vida adulta³⁹. Sus valores adoptan una distribución con gran dispersión, por lo que parece difícil adoptar un punto de corte a partir del cual se considere como un valor «patológicamente» alto o bajo. Nosotros hemos tomado este punto en la cifra de 125 UI/ml. En los trabajos de Burrows³⁸ se sugiere que la frecuencia de asma se incrementa de manera uniforme a medida que van aumentando los niveles de la IgE, después de ajustar por edad y sexo, y además esto ocurre de manera similar en sujetos con y sin alergia determinada por los test cutáneos dando a entender que todo asma es en principio atópico si tenemos sólo en cuenta los valores de la IgE. Nosotros encontramos que si bien no hay relación entre los niveles de IgE con síntomas como «Sibilancias» y «tos nocturna», por otra parte bastante inespecíficos, si lo hallamos con la crisis de falta de aire nocturno ($p < 0.02$) y sobretodo con la presencia de asma en el pasado y con el asma actual definido como crisis de asma en alguna ocasión en los últimos 12 meses ($p < 0.001$). Estos datos nos hacen pensar que existe una estrecha relación entre los niveles de IgE y la presencia de Asma.

Por otra parte encontramos una relación más estrecha con la rinitis que con el asma para las positividades en el prick test, mientras que la IgE se relaciona más con el asma, estos datos parecen orientar a un mecanismo diferente para ambas patologías, aunque ambos estén mediados por sensibilización atópica.

Algunos autores parecen poner en duda esta relación ya que encuentran que no existe relación entre la hiperreactividad bronquial a histamina y los niveles de IgE³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹. Sin embargo, de manera contraria nosotros hallamos una buena correlación negativa entre los valores de IgE y la medida de la PD20 ($r = -0.34$ $p < 0.001$), de tal forma que aquellas personas con mayor reactividad bronquial (Pd20 menores) tienen valores de IgE más elevados en sangre. Esto parece confirmar la relación entre la atopia y el asma/hiperreactividad.

La hiperreactividad bronquial es más frecuente en personas sanas en el grupo de familiares con algún pariente afecto de asma bronquial. Además esto ocurre con más frecuencia en el caso de la sensibilización frente a ácaros del polvo⁸⁵. Los antecedentes familiares juegan un importante papel en la presencia de sintomatología respiratoria. El Asma es más frecuente entre los hijos de asmáticos. Además algunos síntomas como las «Sibilancias» y «la tos nocturna» también son más frecuentes entre los hijos de asmáticos. Es difícil aclarar si esto es debido a una misma exposición medioambiental o realmente a factores genéticos. Se ha implicado al haplotipo HLA en la transmisión genética del asma, se ha encontrado que el antígeno HLA B8 aparece de manera significativa con más frecuencia en los asmáticos⁸⁶. Además en estudios realizados en gemelos homocigóticos hay una correlación de $r = 0.65$ para el asma, lo cual sugiere que hay algún factor genético implicado, si bien al ser la correlación

inferior a la unidad debe haber otros factores adicionales implicados en el desarrollo de la enfermedad, factores fundamentalmente medioambientales y de exposición en la infancia⁸³.

Entre estos factores coadyuvantes merece destacar fundamentalmente los siguientes:

1.- Tabaco paterno.- El humo del tabaco es un irritante respiratorio sobradamente conocido, y para muchas familias constituye la principal fuente de polución ambiental en el ámbito doméstico. Tanto los niveles de IgE en sangre periférica como la presencia de sintomatología como ataques de tos nocturna son más frecuentes entre los hijos de padres fumadores ($p < 0.001$). Este aumento de síntomas está en relación al número de cigarrillos consumidos. La influencia del tabaco en la aparición de sintomatología en la infancia probablemente tenga más importancia que la polución atmosférica¹⁰⁸. La sintomatología ocurre sobre todo si la que fuma es la madre, probablemente en relación a la mayor cantidad de horas que está en contacto madre-hijo en los primeros años de la vida, al ser esta la que se encarga habitualmente del cuidado de los niños.

Por todo lo anterior se puede deducir la gran importancia que tiene el abandono del hábito tabáquico en el medio familiar como medida no farmacológica encaminada a disminuir la incidencia de Asma.

Algunos estudios previos apuntan también a que el tabaco influye en la mayor gravedad del asma, medido como el número de hospitalizaciones, ya que estas aumentan en los niños con madres fumadoras¹¹¹⁻¹¹².

2.- Factores medioambientales.- Parece evidente que el asma es una enfermedad con una etiopatogenia multifactorial en la que los factores medioambientales intervienen claramente.

El contacto precoz con alérgenos en la infancia incrementa la probabilidad de tener asma. La sensibilización alérgica mediante prick es más frecuente entre las personas que habían tenido perros como mascota en la infancia, y esta sensibilización es para todos los alérgenos. Sin embargo no encontramos que los niveles de IgE sean superiores entre las personas que tuvieron mascotas y las que no los tuvieron.

Las condiciones de la vivienda tampoco influyen en la presencia de niveles elevados de IgE, sin embargo la presencia de test cutáneos positivos a ácaros guarda relación con la presencia de muebles forrados o tapizados con tela, lana o espuma en la zona de la casa donde se pasa la mayor parte del tiempo. Estos muebles tienen una alta concentración de ácaros. Las personas con este tipo de muebles en el dormitorio tenían más ataques de tos nocturna.

Las personas con viviendas con humedad, definida como la presencia de moho en las paredes o inundaciones, tienen más sintomatología respiratoria. Por otra parte existe una relación entre la presencia de humedad y la proliferación de ácaros del polvo. En Inglaterra se ha encontrado que hay más asma entre aquellas familias con sistemas de calefacción deficientes, así mismo el uso de aire acondicionado se ha relacionado con el aumento de algunas enfermedades pulmonares¹⁰³. Nosotros hemos hallado con el uso de aire acondicionado supone una especie de factor protector para la presencia de síntomas. Esto podría tener relación con la humedad medioambiental y la sensibilización al ácaro del polvo. Los sistemas de aire acondicionado durante el proceso de refrigeración extraen humedad hacia el exterior, en cierto

modo funcionan como aparatos «deshumidificadores», lo cual provoca un descenso importante en la concentración de ácaros en la vivienda con aire acondicionado y de ahí probablemente que aquellos individuos con aire acondicionado tengan menos sintomatología asmática.

En otros estudios, al igual que nosotros, no se ha encontrado relación entre las fuentes de calefacción y aparatos para calentar el agua con la presencia de sintomatología asmática. Algunos autores sin embargo si encuentran una fuerte correlación entre la existencia de estufas de carbón o madera con el asma (OR 2.6) pero no con las sibilancias de manera aislada⁹¹. En nuestro estudio muy pocas personas usaban este tipo de combustible, por lo que no ha sido posible su análisis.

3.- Infecciones en la infancia.- Las infecciones virales pueden jugar un destacado papel en el desarrollo de asma en edades infantiles. Se ha descrito que las infecciones en los primeros años de la vida, sobretodo por el virus sincitial respiratorio antes de los 2 años de edad ocasionan un aumento de la frecuencia de sintomatología respiratoria en la edad adulta¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Hemos encontrado que la frecuencia de personas que habían sido diagnosticadas de asma era muy superior entre aquellas que han sufrido alguna infección respiratoria importante antes de los 5 años de edad. Además la frecuencia de otra sintomatología bronquial como las «sibilancias», también ocurren con más frecuencia en este grupo de personas.

Uno de los factores de riesgo para la transmisión de este tipo de enfermedades infecciosas lo constituye el contacto estrecho de varios niños dentro de un mismo ambiente cerrado. En nuestros días esto ocurre con frecuencia en las guarderías y jardines de infancia a los que acuden los niños cada vez a edades más tempranas. Nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre la sintomatología y la asistencia en la infancia a estos lugares, ni tampoco tenían más sintomatología las personas que habían compartido sus habitaciones con otros niños antes de los 5 años.

4.-Dieta.- Las crisis de asma desencadenadas por un alimento en concreto son muy escasas. Young y cols¹⁵⁵ estudian 18582 adultos en Inglaterra y estiman que el 1.7% de ellos habían tenido alguna crisis de asma en relación con alguna comida en concreto, sobretodo en relación con aditivos alimentarios. En nuestro estudio parece existir una mayor frecuencia de síntomas entre las personas que consumen con mayor asiduidad comida enlatada o precocinada y entre aquellas que toman frecuentemente bebidas dulces con gas que contienen algún tipo de aditivo colorante.

La influencia de la dieta en el asma ha recibido poca atención hasta los trabajos observacionales de Burney y cols¹⁵⁶. Estos trabajos fueron realizados en Inglaterra y Gales en personas asmáticas, y se observó que había una clara relación entre el aumento de mortalidad por asma en niños y hombres, con el aumento de las ventas de sal de mesa en los países mencionados. Posteriormente el mismo equipo investigador encontró analizando a un grupo de varones con historia de padecer sibilancias, que en ellos existía un aumento en la excreción urinaria de sodio y que esta mayor excreción estaba relacionada con la hiperreactividad a histamina¹⁵⁷. Este trabajo también fue realizado en personas que no habían sido diagnosticadas de asma pero sí tenían algún síntoma bronquial. en el mismo estudio se investigó el papel que

podrían jugar otros iones como el potasio, pero no se encontró ninguna relación entre la presencia de hiperreactividad bronquial y la excreción de éste.

El primer trabajo experimental se debe a Javaid y cols¹⁵⁸. que cuantificaron la hiperreactividad bronquial a la histamina antes y después de someter a un incremento al doble en la ingesta de sal en la dieta habitual de un grupo de pacientes asmáticos y otro control constituido por personas sanas. Cuando analizaron la hiperreactividad bronquial después de haber consumido más sal, hallaron que aquella se incrementó de manera significativa tanto en hombres como en mujeres asmáticos, pero no hubo cambios en la hiperreactividad en los individuos sanos estudiados después de incrementar su ingesta de sal. Estos trabajos parecen determinar la importancia que tiene en sodio en los sujetos con marcada hiperreactividad.

La ingesta de potasio ha sido menos estudiada a lo largo de estos años. El primer trabajo fue el de Sparrow y cols¹⁵⁹ llevado a cabo en el marco del Normative Aging Study de los Estados Unidos, con la particularidad de que no se realizó en asmáticos, si no en una muestra de población general. En este análisis encontraron una clara relación entre la hiperreactividad bronquial en la curva dosis-respuesta de metacolina y la excreción urinaria de potasio pero no de sodio, al contrario de los trabajos precedentes. Nuestro trabajo también ha sido realizado en una muestra de población general y obtenemos los mismos resultados siguiendo su misma metodología.

Estos hallazgos parecen claros, ahora bien, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en esta observación no son conocidos. Hay varios trabajos que tratan de aclarar las implicaciones del ión K^+ en los mecanismos de producción de la hiperreactividad bronquial. Las elevaciones extremas de la concentración de K^+ extracelular provoca un aumento de la hiperreactividad bronquial cuando se estudia el modelo animal, pero el papel del K^+ en un modelo más amplio de fisiología de la hiperreactividad con más factores interrelacionados no es conocido¹⁶⁰. Se ha intentado asimismo establecer posibles ventajas terapéuticas: la administración del Cromakalim, un activador de los canales de potasio parece que disminuye el grado de obstrucción bronquial en pacientes con asma nocturna¹⁶¹. El potasio intracelular y los canales de membrana podrían jugar un importante papel en la liberación de mediadores de la inflamación y en la contracción del músculo liso¹⁶².

Al igual que el trabajo de Sparrow, el nuestro tiene algunas limitaciones que es necesario resaltar: la excreción urinaria se ha evaluado en un sólo día, por lo que no tenemos datos a lo largo del tiempo; las mediciones de excreción de potasio en días sucesivos durante un periodo prolongado de tiempo podría hacer aumentar la precisión de los análisis. Este es un problema difícil de solucionar en trabajos en los que se requiere una gran participación por parte de la población sana. La recolección de orina en 24 horas es ya de por sí relativamente «molesto» para ellas, cuanto más lo serían las mediciones seriadas. Este trabajo es un estudio transversal en el que se da un corte a la población general en un momento determinado. A pesar de contar con datos clínicos en el cuestionario referidos a los últimos 12 meses, el estudio de laboratorio se realiza en un solo día y por tanto no se puede establecer si los cambios en la ingesta de potasio anteceden o no al aumento de la hiperreactividad, ahora bien, el estudio se realiza en días diferentes para todos los participantes y el hallazgo sólo ocurre de manera

significativa con un electrolito lo que hace difícil pensar en que ésto sea debido úicamente al azar.

No podemos hablar estrictamente de aumento de la reactividad, ya que las personas tenían pendientes que reflejaban caídas del FEV₁ alrededor del 10%. También la excreción urinaria se hallaba dentro de la normalidad. Lo que constatamos fue un aumento paralelo entre la excreción de un ión (potasio) con la mayor pendiente de la curva dosis-respuesta y por lo tanto con una mayor reactividad bronquial.

No hemos encontrado relación de la excreción urinaria de potasio ni con el hábito tabáquico, ni con el estado atópico ni con la IgE analizados por separado. Finalmente, aunque no de menos importancia, está el hecho de que por el momento el significado clínico y las implicaciones terapéuticas de estos hallazgos son todavía desconocidos.

G.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia de Asma en la Zona de Sevilla es de un **6.22%** de la población.
- 2.- La frecuencia es similar en ambos sexos y grupos de edad.
- 3.- En la población existe un 10.66 de personas asintomáticas con hiperreactividad bronquial.
- 4.- Existen un 27% de personas con alergias nasales. Esta patología es más frecuente entre las mujeres.
- 5.- La sensibilización atópica esta presente en el 26.63% de la población.
- 6.- Los alergenos más frecuentemente implicados son, por orden de frecuencia:
 - .. Lolium
 - .. Hierba Timotea
 - .. Poa
 - .. Olivo
 - .. Acaro del polvo
- 7.- La atopia constituye el factor más importante en la presencia de asma y la rinitis: el 65% de los asmáticos y el 71% de los riniticos tienen pruebas alérgicas positivas.
- 8.- La positividad en el prick tiene más relación con la rinitis y la IgE con el asma.
- 9.- Los factores medioambientales juegan un importante papel:
 - Tabaco. Fundamentalmente el hábito tabáquico paterno.
 - Condiciones de la vivienda. La humedad y la presencia de muebles tapiados o forrados con lana o espuma, facilitan la aparición de sintomatología asmática.
 - Infecciones en la infancia.
 - Antecedentes familiares.
- 10.- Estos factores actúan de manera independiente en la predisposición a la aparición de Asma y Sintomatología asmática.
- 11.- Un cuestionario sobre sintomatología respiratoria en los últimos 12 meses es eficaz pero no suficiente para determinar la prevalencia de asma.
- 12.- Es necesario tener en cuenta la hiperreactividad bronquial + sintomatología respiratoria para determinar el porcentaje de asmáticos.
- 13.- Tomando como punto de corte los 16 mm² en el habón tras la prueba cutánea, la sensibilidad es del 49% con una elevada especificidad (86%).

H.- TABLAS Y GRAFICOS

**Tamaño muestral inicial y número total de respuestas según edades y sexo:
2000 hombres y 2000 mujeres. Total respuesta 2147.**

<u>EDAD</u>	<u>HOMBRES</u>	<u>MUJERES</u>
20-44	140/88	142/89
25-29	393/206	370/207
30-34	427/223	461/243
35-39	523/268	495/264
40-44	517/280	532/279

Número absoluto y frecuencia de respuestas positivas a preguntas 3,5 o 6 por edades y sexo. SINTOMATICOS. Total global 11.72%.

<u>EDAD</u>	<u>HOMBRES</u> n=116	<u>%</u>	<u>MUJERES</u> n=139	<u>%</u>
<u>20-24</u>	11	12.5	11	12.3
<u>25-29</u>	21	10.1	25	12.07
<u>30-34</u>	18	8 <i>p<0.04</i>)	17	6.9 <i>p<0.01</i>
<u>35-39</u>	30	11.1	40	15.15
<u>40-44</u>	36	12.8	46	16.48

Sintomatología respiratoria en función del sexo. Datos obtenidos en la segunda fase. N=267.

<u>SINTOMAS</u>	<u>HOMBRE</u> n=123	<u>MUJER</u> n=144	<u>TOTAL</u>	
<i>SIBILANCIAS</i>	32.5%	28.47%	30.3%	n.s
<i>SIBILANCIAS + DISNEA</i>	9.75%	15.97%	13.1%	P<0.03
<i>SIBILANCIAS SIN RESFRIADO</i>	21.25%	13.88%	17.6%	n.s
<i>OPRESION</i>	16.26%	24.34%	20.6%	n.s
<i>FALTA DE AIRE</i>	15.44%	20.13%	18%	n.s
<i>ATAQUE DE TOS</i>	21.95%	41.66%	33%	p<0.001
<i>ASMA PASADO</i>	7.31%	14.58%	11.2%	n.s
<i>CRISIS DE ASMA</i>	2.43%	6.25%	4.49%	n.s
<i>TRATAMIENTO PARA EL ASMA</i>	4.06%	6.94%	5.61%	n.s
<i>RINITIS</i>	21.95%	34.72%	27%	p<0.03

Sensibilidad y especificidad de Determinados síntomas relacionados con el asma respecto al factor hiperreactividad bronquial (%) N=225.

	<u>Sensibilidad</u>	<u>Especificidad</u>	<u>YOU DEN</u>	<u>VPP</u>	<u>VPN</u>
Falta de aire¹	50	86	36	30	93
Ataque de tos¹	54	70	24	18	92
Sibilancias¹	75	73	48	25	96
Asma²	62	95	57	57	95
Crisis de asma¹	53	81	34	80	56
Sintomático³	58	87	45	31	97

¹ En los últimos 12 meses

² Asma autodeclarado

³ Sintomático de asma: despertarse por la noche por un ataque de falta de aire, o haber tenido una crisis de asma o estar tomando medicación para el asma.

Sensibilidad: Proporción de hiperreactivos que respondieron «si» al síntoma correspondiente.

Especificidad: Proporción de no hiperreactivos que respondieron «no» al síntoma correspondiente.

I. De Youden: (Sensibilidad + Especificidad) - 100.

VPP: Valor predictivo positivo: Proporción de individuos que respondieron «Si» al síntoma correspondiente y son hiperreactivos.

VPN: Valor predictivo negativo: Proporción de individuos que respondieron «no» al síntoma correspondiente y no son hiperreactivos.

Factores relacionados con la presencia de sintomatología respiratoria y asma. Datos expresados como Odds-Ratio para cada factor y síntoma. N=267. Intervalo de confianza al 95%.

	Sibilancias	Falta aire	Tos nocturna	Asma	Crisis
<u>Padre Asma</u>	1.78 ¹	ns	1.44 ¹	4.43 ²	ns
<u>Madre Asma</u>	1.78 ¹	ns	1.44 ¹	1.34 ²	ns
<u>Fumador</u>	4.19 ³	ns	2.18 ³	ns	ns
<u>Tabaco madre</u>	ns	ns	1.87 ⁴	ns	ns
<u>Tabaco padre</u>	ns	ns	ns	ns	ns
<u>Infecciones infancia</u>	ns	ns	ns	3.18 ³	ns
<u>Dieta</u>	1.78 ²	ns	ns	1.94 ¹	ns
<u>Humedad</u>	2.37 ³	ns	ns	ns	ns
<u>Aire Acondicionado</u>	ns	0.56 ³	ns	ns	ns

¹ p<0.02, ² p<0.01, ³ p<0.001, ⁴ p<0.05

Pruebas de función pulmonar. Resumen General.

	Datos de función pulmonar
<u>N° de pruebas realizadas</u>	225
<u>N° de test de metacolina realizados</u>	225 (100%)
<u>N° de test positivos</u>	24 (10.66%)
<u>Media de Pd20</u>	1.88 ± 1.73 micromoles
<u>Media de FEV₁ en hiperreactivos</u>	97.78 ± 5.30 cc
<u>Media de FEV₁ en no hiperreactivos</u>	93.96 ± 4.95 cc

#

FRECUENCIA DE SINTOMAS POR GRUPO DE EDAD Y SEXO.

	20-24		25-29		30-34		35-39		40-44	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
	n=88	n=89	n=206	n=207	n=223	n=243	n=268	n=264	n=280	n=279
Sibilancias	28	*15	27	*16	29	*16	30	*18	25	*18
Opresión	15	13	10	8	12	12	12	14	21	19
Falta de aire	9	9	8	7	7	6	10	12	11	13
Tos	27	29	26	31	30	30	26	30	22	26
Asma	8	4	2	3	1	2	4	3	2	3
Medicación	7	2	3	2	2	3	3	5	3	6
Rinitis	11	17	16	16	12	11	15	18	15	18

Valores en porcentaje con respecto al total encuestado.

* Diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos sexos.

Total n= 2147

TABLA 1

Estudio de no-respuestas

	<u>RESPUESTAS</u> (n=2147)	<u>NO RESPUESTAS</u> (n=50)
Edad Media	34	33
% Hombres	49.6	51
% Mujeres	50.4	49
Sibilancias (%)	22	28
Opresión (%)	13	8
Falta de aire (%)	9	10
Tos (%)	24	20
Ataque de Asma (%)	2	2
Medicación (%)	3	2
Rinitis (%)	15	12

No existen diferencias entre ambos grupos

TABLA 2

FRECUENCIA DE SINTOMATOLOGIA (1ª FASE)

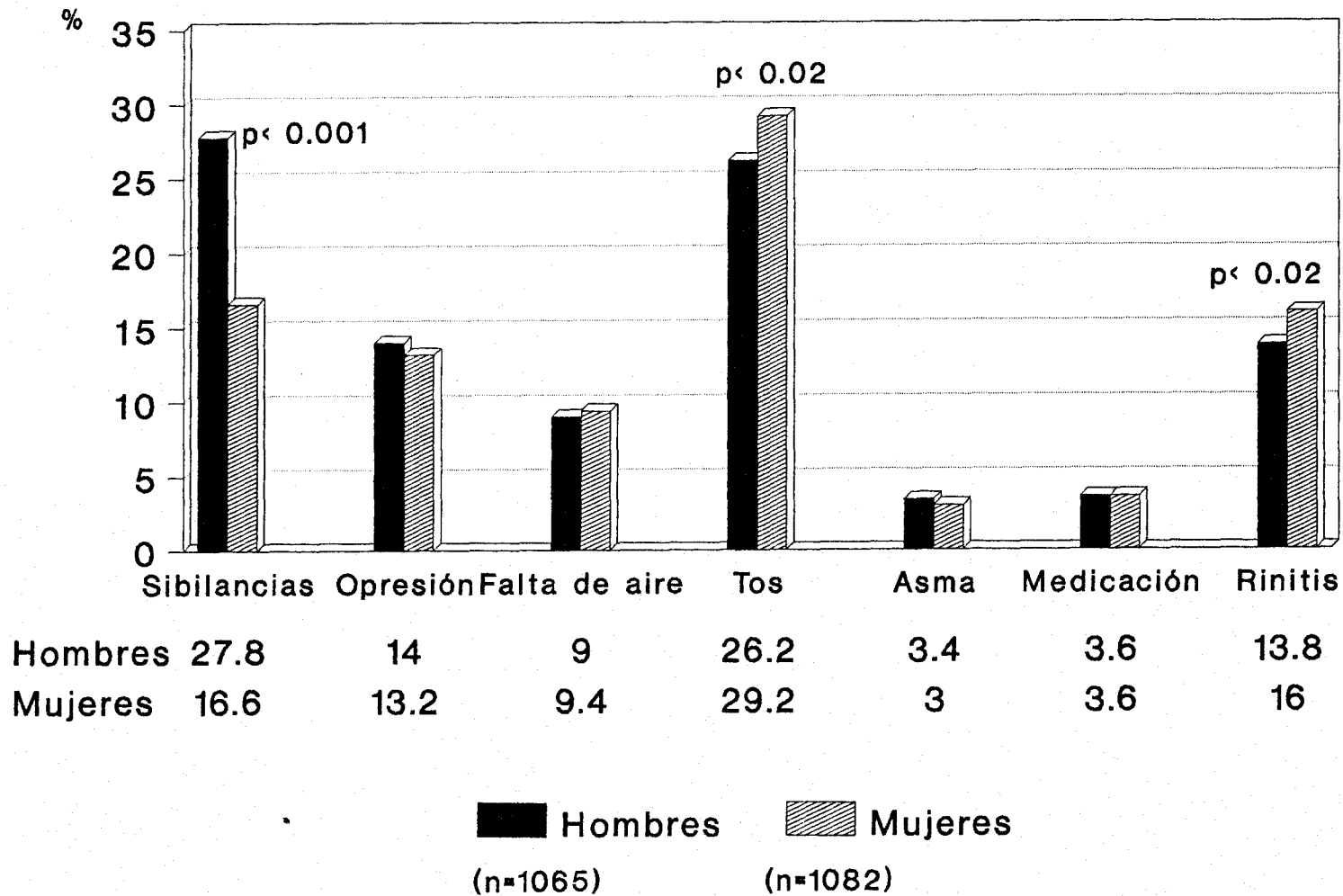


GRAFICO 1

Datos epidemiológicos generales. En %.

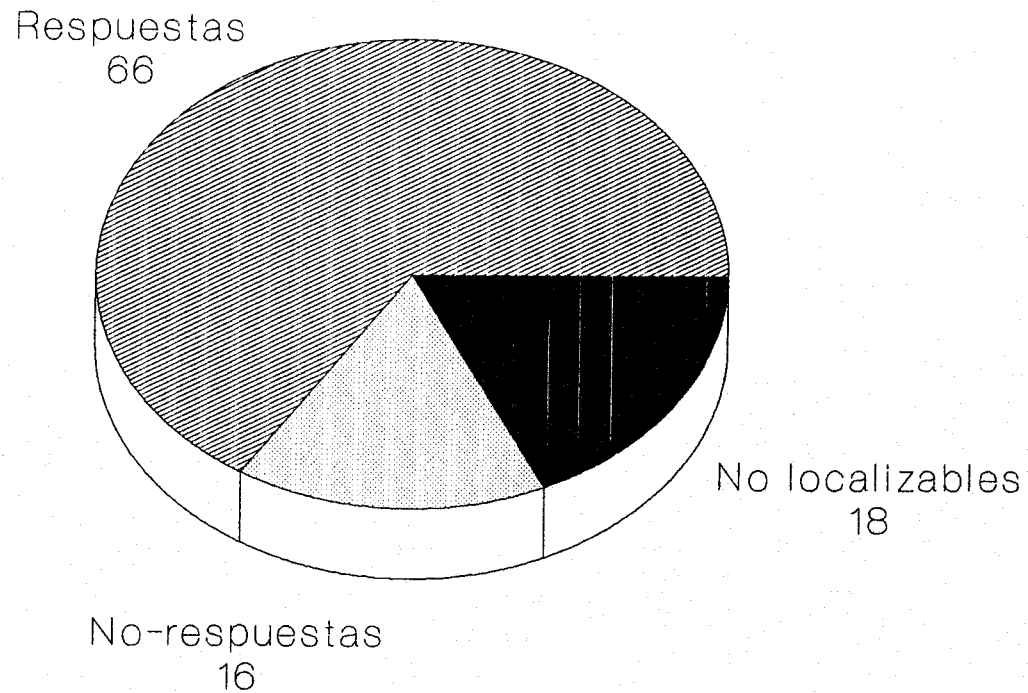


GRAFICO 2

Muestra total 4000. Edad 20-44 años.

Sintomatología respiratoria Datos de la segunda fase

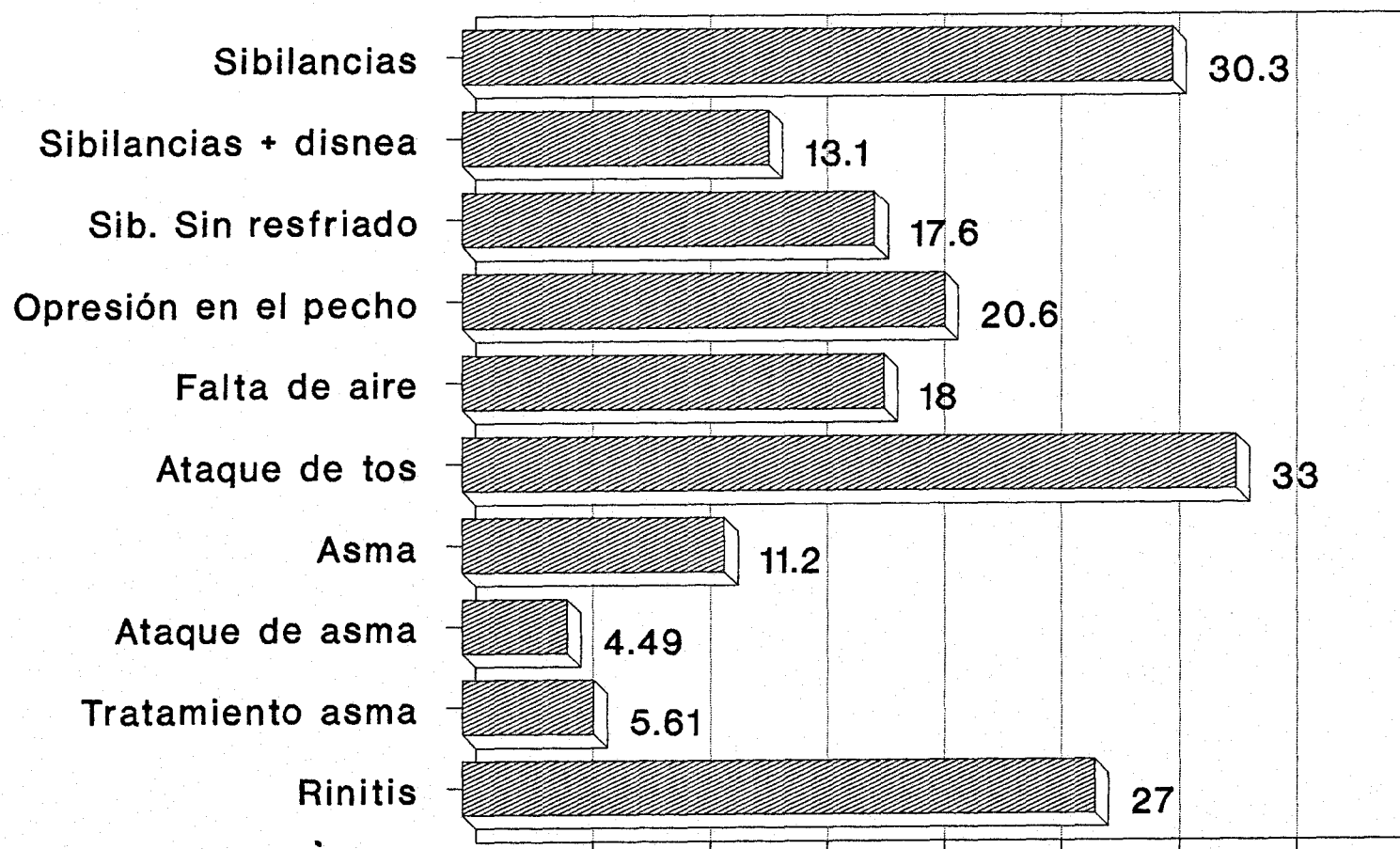


GRAFICO 3

Datos en porcentajes con respecto al total de encuestados.

Sintomatología. Diferencia entre sexos

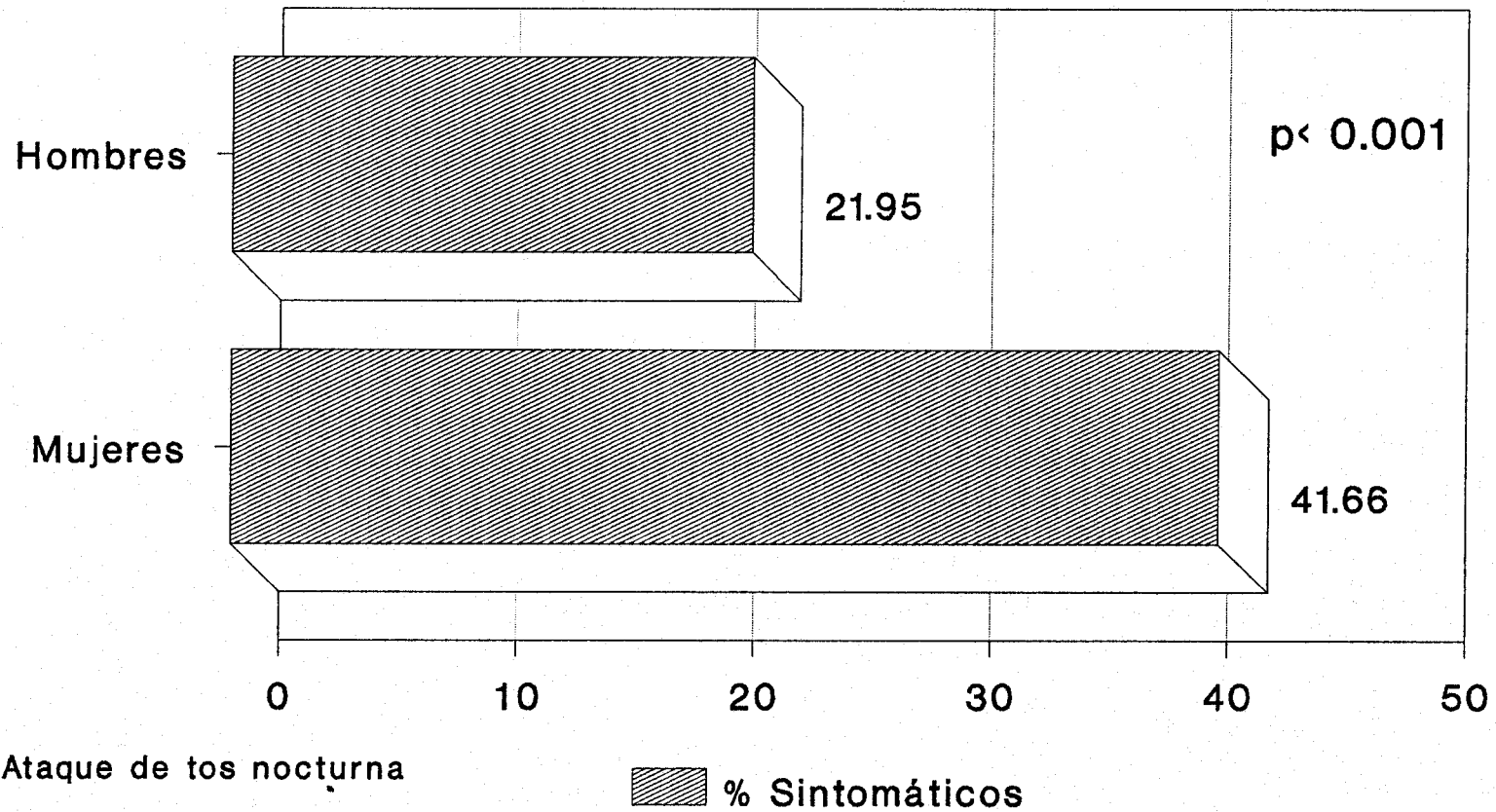


GRAFICO 4

Sintomatología. Diferencia entre sexos

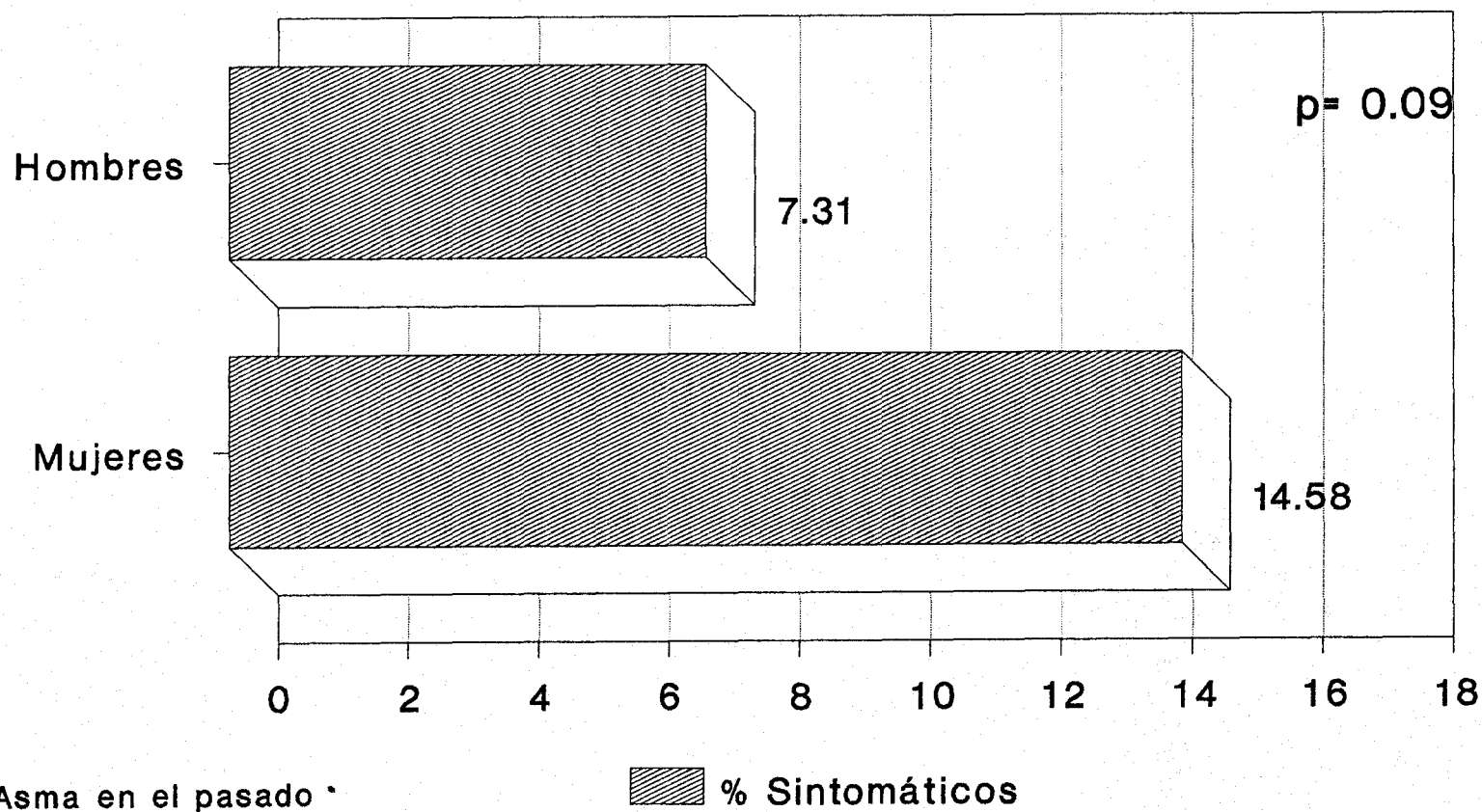


GRAFICO 5

Sintomatología. Diferencia entre sexos

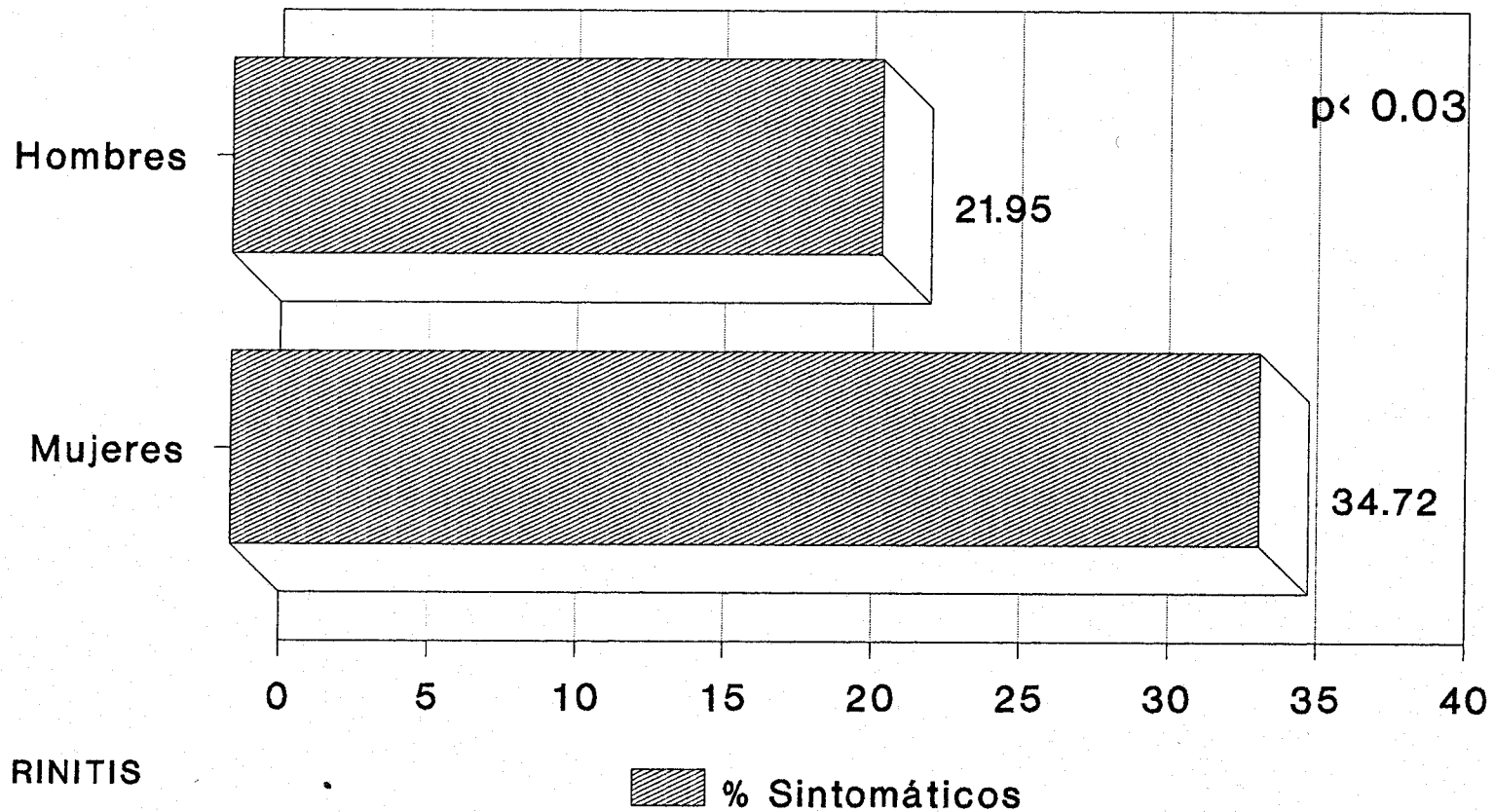


GRAFICO 6

Sintomatología.Comparación fase 1-fase 2

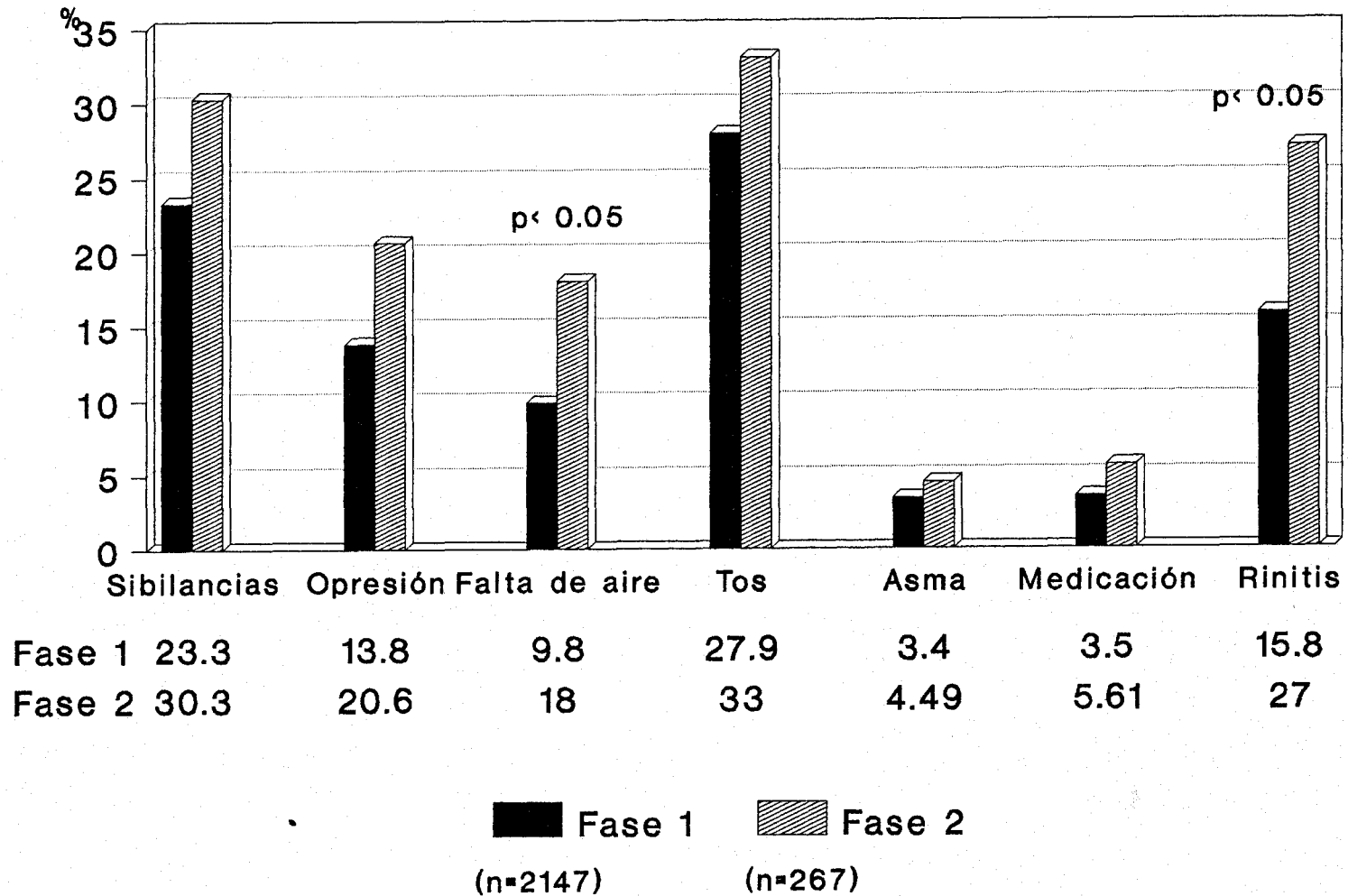
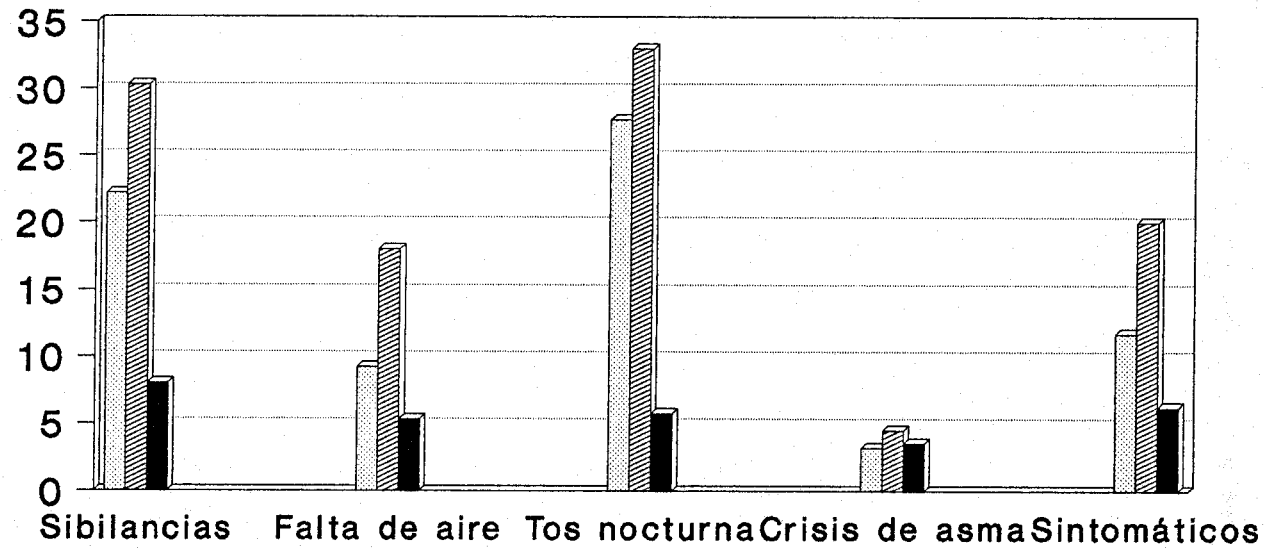


GRAFICO 7

Sintomas + hiperreactividad



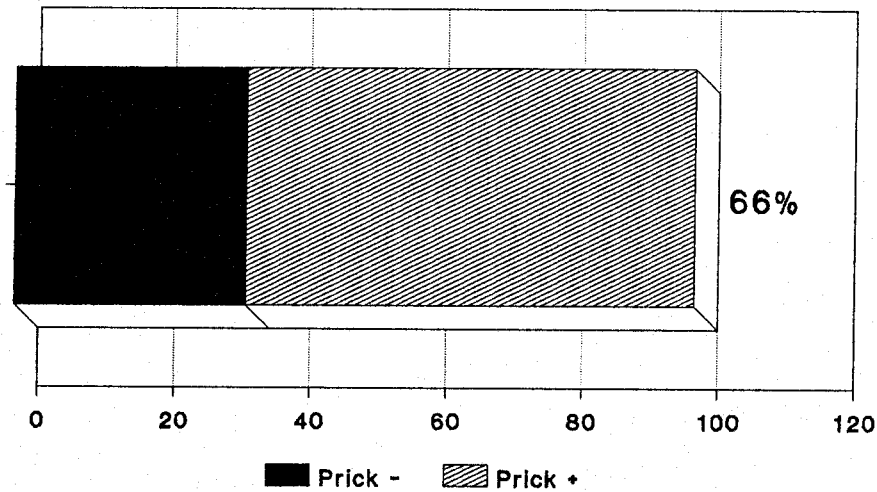
	Sibilancias	Falta de aire	Tos nocturna	Crisis de asma	Sintomáticos
Fase 1	22.2	9.2	27.7	3.2	11.72
Fase 2	30.3	18	33	4.49	20
+ hiperreactividad	8	5.33	5.77	3.55	6.22

Fase 1
 Fase 2
 + hiperreactividad

GRAFICO 8

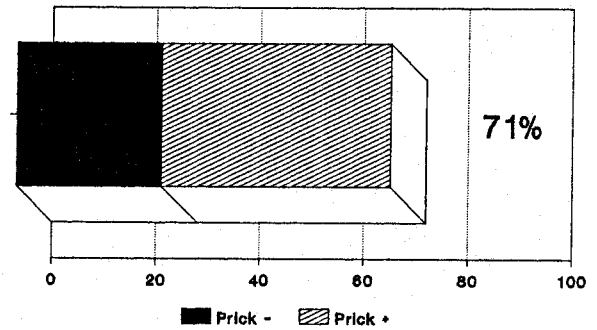
PORCENTAJE DE ATOPICOS ENTRE RINITICOS ASMATICOS E HIPERREACTIVOS

PD20/Atopia



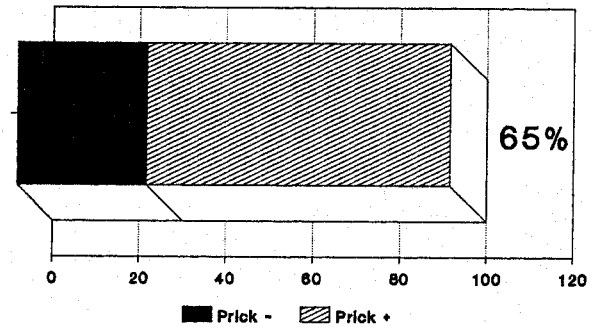
n=24 hiperreactivos

Rinitis/Atopia



n=72 riniticos

Asma/Atopia



n=30 asmáticos

GRAFICO 9

Relación atopia/hiperreactividad

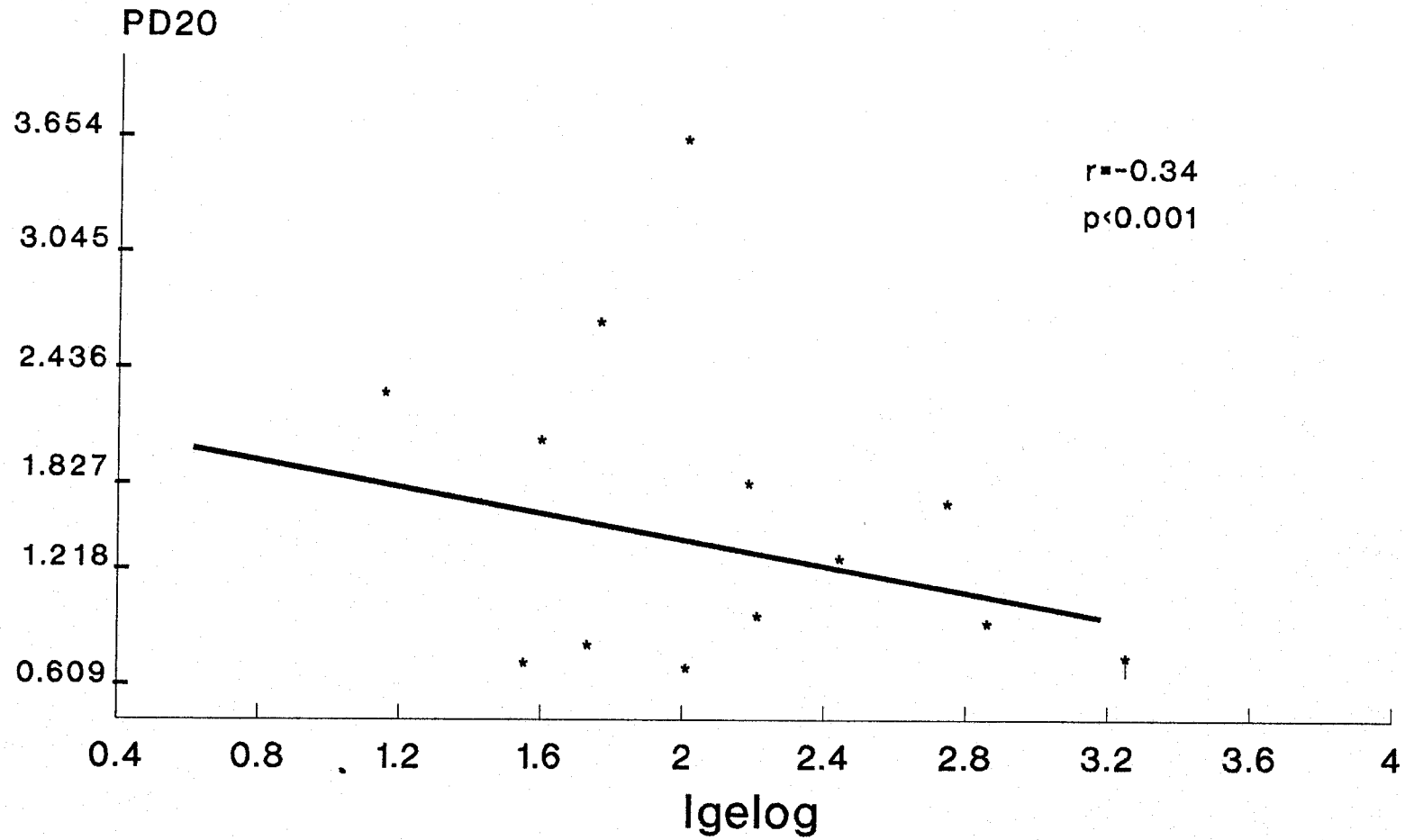
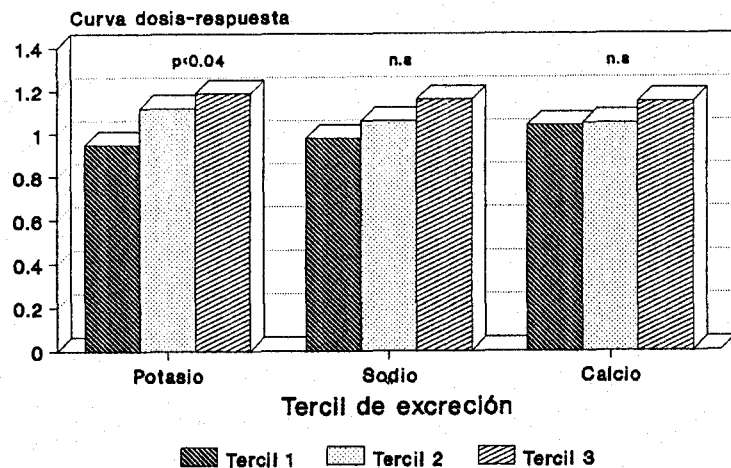


GRAFICO 10

Datos de la excreción de 24 horas

	<u>RANGO</u>	<u>MEDIA</u>	<u>LOG 10</u>
Vol	450 - 3800	1522	3.00
Sodio	17 - 254	142	2.11
Calcio	6.4 - 31	15.01	1.18
Potasio	14 -110	51.76	1.68
Creatinina	46 - 192	124.10	1.97

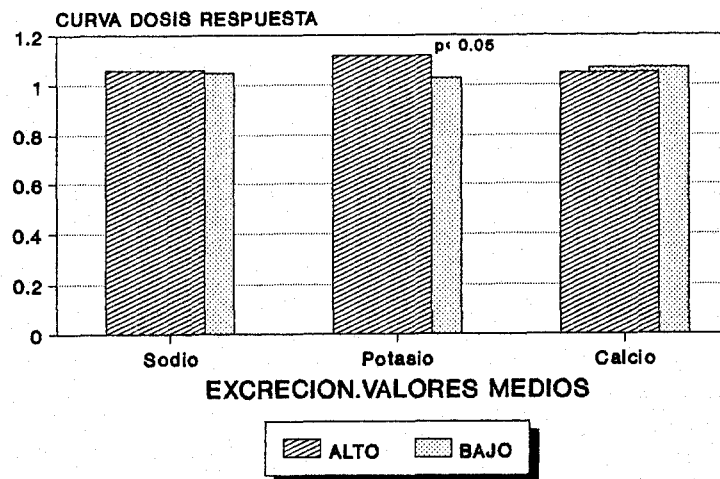
Vol en ml/24 h e iones en mmol/24 h



Curva dosis respuesta segun el tercil de excrecion

Tercil de excrecion Curva dosis respuesta

<u>Potasio</u>		
I (<38)	0.95	
II(38-60)	1.12	<0.04
III(>60)	1.19	
<u>Sodio</u>		
I (<120)	0.98	
II (120-150)	1.06	n.s
III(>150)	1.16	
<u>Calcio</u>		
I (<12)	1.04	
II (12-17)	1.05	n.s
III(>17)	1.15	



I.- BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. M.T. Newhouse, P.J. Barnes. Traducción por J. Castillo. El control del asma: una guía ilustrada para comprenderlo y tratarlo en adultos y niños. Ed. Grupo Aula Médica, 1993. pg. 2.
2. Aretaeus the Cappodocian. The extant Works of Aretaeus The Cappodocian. Edited and translated by Francis Adams. London: Syndenham Society. 1856. Noted in M. Samter (ed). Excerpts from classics in Allergy. Columbus: Ross Laboratories, 1969.
3. HH Salter. On Asthma: it's Pathology and treatment. 2nd edn. London; Churchill, 1868.
4. P. Casan; E. Benlloch; F. Duce; M. Perpiñá; C. Picado; J. Sanchís; A. Valencia. Diagnóstico del Asma: lo fundamental y lo accesorio. Arch Bronconeumol 1993, Vol 29, suppl 2. 2-7.
5. Ciba foundation guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 14: 286-299.
6. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. J Clin Invest 1946; 39: 325-339.
7. American Thoracic Society. Definition and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-768.
8. Joseph LK, Gregg I, Holgate ST. Does nonspecific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma. Eur Respir J 1990; 3: 220-227.
9. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. The natural History of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7 and 8 year old children with cough and wheeze: a 12 month longitudinal study. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 755-760.
10. Holgate ST. Asthma: past, present and future. Eur Respir J 1993; 6: 1507-1520.
11. Osler w. The principles and practice of medicine. New York Appleton & Co., 1892, p. 497.
12. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. J. Clin Pathol 1960; 13: 224-225.
13. JG. Scadding. Definition and clinical categories of asthma. En: Clark TJH, Godfrey S, eds. Asthma. Londres, Chapman & Hall, 1983; 1-11.
14. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haathela T. Damage to the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 599-606.
15. Djukanovic R, Wilson J, Lai C, Howarth PH, Holgate ST. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy and endobronchial biopsy in asthma. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 772-777.
16. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. Am rev Respir Dis 1989; 139:806-817.
17. American Respiratory Society. Standards for the diagnosis and care of of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.
18. A. Woolcock, AR Rubinfeld, JP Seale, LL Landau, R. Antic, Ch Nitchell, HH Rea, P Zimmerman. Asthma management plan. 1989. Med J Aust 1989; 155: 650-653.
19. Sheffer AL etc al. Expert panel on the management of asthma. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Agosto 1991.
20. International Consensus report on Diagnosis and treatment of asthma. Eur respir J 1992; 5: 601-41.
21. Mortagy AK, Howell JBL, Waters WE. Respiratory symptoms and bronchial reactivity: identificación of a syndrome and its relation to asthma. Brit Med J 1986; 293: 525-529.
22. Pride NB. Revision of the European Community for Coal and steel questionnaire on respiratory symptoms. Eur Respir J 1989; 2: 697-699.
24. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. Chest 1988; 94: 914-8.
25. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and Hay Fever in England and Wales. Br Med J 1987; 279-83.
26. Gergen PJ, Weiss KB. The increasing problem of asthma in the United States. Am rev Respir Dis 1992; 146: 823-824.
27. Burney PGJ. Epidemiology. British Medical Bulletin 1992; Vol 48 No 1 pp 10-22.

28. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward A definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-637.
29. Blackkey CH. Experimental researches on the causes and nature of Catarrhus aestivus (Hay fever or Hay-asthma). London, Ballière Tindall and cos, 1873.
30. Blackley CH. Hay fever: its causes, treatment and effective prevention. Experimental researches. 2nd edn. London; Ballière Tindall and Cox, 1880.
31. Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, et al. Allergy in asthma. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J allergy clin immunol* 1988; 81: 63-70.
32. Stempel DA, Clyde WA, Henderson FW, Collier AM. Serum IgE levels and the clinical expression of respiratory illness. *J Pediatrics* 1980; 97 185-190.
33. Rackemann FM. A working clasification of asthma. *Am J Med.* 1947; 3: 601-606.
34. Giles GG, Gibson HB, Lickiss N, Whaw K. Respiratory symptoms in Tasmanian adolescents: a follow up of the 1961 birth cohort. *Aust NZ J Med.* 1984; 14: 631-637.
35. Peat JK, Britton WJ, Salome CM, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of australian schoolchildren. II. Relative importance of associated factors. *Clin allergy.* 1987; 17: 283-290.
36. Peat JK, Britton WJ, Salome CM, Woolcock AJ. Bronquial Hyperresponsiveness in two populations of australian schoolchildren. III. Effect of exposure to enviromental allergens. *Clin Allergy.* 1987; 17: 291-300.
37. Kelly WJW, Hudson I, Phelan PD, Pain MCF, Olinsky A. Atopy in subjects with asthma followed to the age of 28 years. *J allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 548-557.
38. Burrows B, Martínez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989; 320: 271-7.
39. Bryant DH, Burn MW. The relationship between bronchial histamine reaction and atopic status. *Clin allergy.* 1976; 6: 373-81.
40. Bryan DH, Burns MW. Bronchial histamine reaction: its relationship to reaction of the bronchi to allergens. *Clin allergy.* 1976; 6: 523-32.
41. Woolcock AJ, Colman MH, Jones MW. Atopy and bronchial reactivity in Australian and Melanesian Populations. *Clin Allergy* 1978; 8: 155-64.
42. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and nutrition Examination survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 579-88.
43. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flanery EM, Silva PA. The relative risks of sensivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the developemnt of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 1989; 19: 419-24.
44. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy.* 1990; 65 (6): 489-95.
45. Urbaner R. Allergy and Asthma. *Lung* 1990. 168 suppl P 263-7
46. Parks T, Felix K, Rice T, Subbarao PV, Marimuthu RM, Rao NL. A genetic study of imunoglobulin E and atopic disease based on families ascertained through asthmatic children. *Hum Hered.* 1990; 40 (2): 69-76.
47. Hader s, Kuhr J, Urbanek R. Sensitization to 10 important air-bone allergen in school children. *Monatsschr Kinderheilhd.* 1990; 138: 66-71.
48. The sub-committee on skin test of the European Academy of Allergology and clinical Immunology. Skin test used in type I allergy testing position paper. *Allergy (suppl)* 1989; 10: 22-37.
49. Drebor S, Belin L, Eriksson NE et al. Results of biological standartization with standardized allergen preparations. *allergy* 1987; 42: 109-116.
50. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjets. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71-5.
51. Ramsdell J, Natchwey F, Moser K. Bronchial reactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis.* 1932; 126: 829-32.
52. Bahous J, Cartier A, Quimet G, Pineau L, Malo JL. Non- allergic bronchial hyperescitability in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 216-20.

53. Gerrard J, Cockcroft D, Mink J, Cotton D, Poonawala R, Dosman J. Increased nonspecific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev respir Dis* 1980; 122: 577-81.
54. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-9.
55. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long term management of asthma. *Clin allergy* 1988; 18: 165-76.
56. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-7.
57. Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Variable airflow obstruction in asymptomatic children with methacholine airway hyperresponsiveness. *Clin Invest Med* 1988; 11: C105.
58. Anderton RV, Cuff MT, Frith PA, et al. Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63: 315-20.
59. McFadden ER Jr, Picharkio BM, Soter NA, Ringel EW, Mefford IM. Respiratory heat exchange and the asthmatic response. En Kay AB, Austen F, Lichtenstein L (eds). *Asthma, Physiology, Immunopharmacology and treatment. Third International Symposium.* London. Academic Press, 1984.
60. Juniper EF, Frith P, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978; 33: 705-710.
61. Heaton RW, Henderson AF, Costello JF. Cold air as a bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest* 1984; 86: 810.
62. Nisar M, Walshaw M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airway disease. *Thorax* 1990; 45: 190-194.
63. Casan P, Benlloch E, Duce F, Perpiñá M, Picado C, Samhís J, Valencia A. Diagnostico del asma: lo fundamental y lo accesorio. *Arch Bronconeumol.* 1993; 29 Suppl 2; 1-7.
64. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PGJ, Tattersfield AE. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 320-323.
65. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of Asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-637.
66. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Shoeffel RE, McCowage G, Killalea T. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42: 361-368.
67. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Papacosxta AO, Kelson MC, Anderson F, Corfield DR. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in a adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
68. O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, Weiss ST. Smoking, Atopy and methacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1520-1526.
69. Zhong NS, CHEN rc, O-YANG MO, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1990; 45: 860-865.
70. Schembri DA, Crockett AJ, Alpers JH, Latimer KM. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of south australian rural schoolchildren. *Med J Aust* 1990; 152: 578-82.
71. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stesart AW. The interrelationship among Bronchial Hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 549-554.
72. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43.
73. Makino S. Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in bronchial asthma. *J Allergy* 1966; 38: 127-42.
74. Hargreave FE, Ramsdale EH, Dolovich J. Measurement of airway responsiveness in clinical practice in: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. *Airway responsiveness. Measurement and interpretation.* Mississauga, Ontario: Astra Pharmaceutical Canada LTD., 1985: 122-6.
75. O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, Weiss s. Analysis of Dose-response curves to Methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1412-1417.

76. Cockcroft DW, Bercheid BA. Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial response to inhaled histamine. *Thorax* 1983; 38: 55-61.
77. Burrows B, Sears MR, Flannery Em, Herbison GP, Holdaway MD. Relationships of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms and diagnoses in 11-year old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 376-385.
78. Peat JK, Salome CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of Dose-response Slope to respiratory symptoms in a population of Australian Schoolchildren. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 663-667.
79. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1118-1125.
80. Peat JK, Woolcock AJ, Leeder SR, Blackburn CRB. Asthma and bronchitis in Sydney schoolchildren. I. Prevalence during a six-year study. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 721-727.
81. Peat JK, Britton WJ, Salome CM, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. III. Effect of exposure to environmental allergens. *Clin Allergy* 1989; 17: 291-300.
82. Astarita C, Harris RI, de Fusco, et al. An Epidemiological study of atopy in children. *Clin Allergy* 1988; 18: 341-350.
83. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian Twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351-8.
84. Hopper JL, Hannah MC, Macaskill GT, Mathews JD. Twin concordance for a binary trait. III. A bivariate analysis of hay fever and asthma. *Genet Epidemiol* 1990; 7: 277-89.
85. Kiya T. Relationship between bronchial hypersensitivity and hereditary factor in respiratory tract allergic diseases: bronchial asthma and nasal allergy. *Aerugi* 1990; 39: 465-75.
86. Bondarenko AL, Sarova LD, Shabalin VN. The role of the major histocompatibility complex antigens in the development of allergic diseases in the Korean population. *Wov Med* 1991; 4: 26-28.
87. Colp C, Talavera W, Goldman D, Green J, Multz A, Lieberman J. Profile of bronchospastic disease in Puerto Rican patients in New York City. A possible relationship to alpha-1 antitrypsin variants. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2349-55.
88. Awotedu AA, Adelaja AB. Alpha 1 antitrypsin levels and Prevalence of Pi variant phenotypes in adult Nigerian asthmatics. *Afr J Med Med Sci* 1990; 19: 285-90.
89. Lindmark B. Asthma and heterozygous alpha 1- antichymotrypsin deficiency: a possible association. *J Intern Med* 1990; 227: 115-8.
90. Sly RM, O'Donnell R. Lack of effect of geographic elevation on mortality from asthma. *Ann Allergy* 1989; 63: 495-7.
91. Schwartz J, Gold D, Dackery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-62.
92. Omar AH. Respiratory symptoms and asthma in primary schoolchildren in Kuala Lumpur. *Acta Paediatr Jpn overseas* 1990; 32: 183-7.
93. Terblanche E, Stesart RI. The prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in Capetown schoolchildren. *S Afr Med J* 1990; 78: 744-7.
94. Weitzman M, Gortmaker S, Sabol A. Racial, Social and environmental risks for childhood asthma. *Am J Respir Dis* 1990; 144: 1189-94.
95. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991; 67: 147-54.
96. Mitchell EA. Racial inequalities in childhood asthma. *Soc Sci Med* 1991; 7: 831-6.
97. Mitchell EA, Stewart AW, Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC, Rea HH. Socioeconomic status in childhood asthma. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 888-90.
98. Hyndman SJ. Housing dampness and health amongst British Bengalis in east London. *Soc Sci Med* 1990; 30: 134-41.
99. Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 83-95.
100. Pauli G, Bessot JC, Quoix E. Effect of the environment on the development of respiratory allergies. *Rev Pneumol Clin* 1989; 45: 231-6.

101. al Frayh AR; al Nahdi M; Bener AR; Jawadi TQ. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in two coastal regions of Saudi Arabia. *Allergy Immunol* 1989; 21: 389-93.
102. Turner KJ. Epidemiology of the allergic response. *Ciba Found Symp* 1989; 147: 205-22.
103. Wuthrich B. Epidemiology of the allergic diseases: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90 suppl 1: 3-10.
104. Ono Y, Miura C, Suzuki T, Tamuki G. Relationship between bronchial asthma and mite. *Rinsho Byori* 1989; 37: 1216-20.
105. Kuhr J, Hendel-Kramer A, Karmaus W, Moseler M, Weiss K, Stephan V, Urbanek R. Air pollutant burden and bronchial asthma in school children. *Soz Praventivmed* 1991; 36: 67-73.
106. Aberg N. Bith season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 643-8.
107. Brunekreef B, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Spengler JD. Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1363-7.
108. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Alvarez Angel V, Bermúdez Edo JV, Saiz Rodríguez R, Fuertes Fortea A, Torre Domenech I, Colomer Sala J, Díaz Martínez A, Mora Navarro O. Epidemiologic Study of risk factors associated with the development of respiratory pathology in children. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 389-98.
109. Price JA. Nonpharmacologic means of preventing asthma. *Lung* 1990; 168: 286-91.
110. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
111. Murray AB, Morrison BJ. It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 739-9.
112. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Sauders BS, Harden KM, Forsythe AB. Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers 1991; 145: 156-8.
113. Dodge RR, Burrows B. The prevalence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 567-575.
114. Stellman JL, Spicer JE, Cayton RM. Morbidity from chronic asthma. *Thorax* 1982; 37: 218-22.
115. Woolcock AJ, Pet JK, Salome CM Et al: Prevalence of bronchial hiperresponsiveness and asthma in a rural adult populaton. *Thorax* 1987; 42: 361-368.
116. Schachter EN, Doyle Ca, Beck GJ: A Prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85: 623-630.
117. McWhorter WP, Polis MA, Kslow RA, Ocurrence, predictors, and consequences of adult ashma in NHANESI and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122:567-575.
118. Cockroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983; 83: 751-754.
119. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14729 adults. *Thorax* 1988; 43: 534-539.
120. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exper Allergy* 1989. 19: 59-63.
121. Poliakov IV, Tyshetskii VI, Trofimova NV. Hospital aid to patients with bronchial asthma in big cities. *Sov Zdravookhr* 1989; 12: 34-6. (Abstr).
122. Kuhr J, hendel-Kramer A, Stephan V, Karmaus W, Urbanek R. Epidemiologic recording of bronchial asthma in the schoolchild. *Pneumologie* 1989; 43: 703-9.
123. Littlejohns P, Ebrahim s, Anderson r. Treatment of adult asthma: is the diagnosis relevant? *Thorax* 1989; 44: 797-802.
124. Gellert AR, Geller SL, Ilife SR. Prevalence and management of asthma in a London inner city general practique. *Br J Prqct* 1990; 40: 197-201.
125. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: Two surveys 15 years apart. *Arch Dis Chil* 1989; 64: 1452-6.
126. Wiss KB, Wagener DK, Canging patterns of asthma mortality. Identifiyins target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1683-7.

127. Weiss KB, Wagener DK. Geographic variations in US asthma mortality: small area analyses of excess mortality, 1981-1985. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 107-15.
128. Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R. Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990; 51-70.
129. Mitchell EA, Jackson RT. Recent trends in asthma mortality, morbidity and management in New Zealand. *J Asthma* 1989; 26: 349-54.
130. Beasley R, Smith K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Culling C. Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986. *Med J Aust*; 152: 572-3. (Abstr).
131. Mitchell EA, Anderson HR, Freeling P, White PT. Why are hospital admission and mortality rates for childhood asthma higher in New Zealand than in the United Kingdom? *Thorax* 1990; 45: 176-82.
132. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, Porteous LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1319-23.
133. Jones K, Lane D, Holgate ST, Price J. Asthma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Fam Pract* 1991; 8: 97-9. (Abstr).
134. Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, Koskenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990; 301: 266-8.
135. So SY, Ng MM, Ip MS, Lam WK. Rising asthma mortality in young males in Hong-Kong 1976-85. *Respir Med* 1990; 84: 457-61.
136. Zhong NS, Chen RC, O-Yang M, W SY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms diagnose asthma and risk factors. *Thorax* 1990; 45: 860-5.
137. Vondra V, Prazakova J, Reisoval M, Mazakova H, Baly J, Machova A. The prevalence of bronchial asthma in a selected sample of the adult Prague population. *Unitr Lek* 1990; 36: 654-9. (Abstr).
138. Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in Northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4: 257-66.
139. Poysa L, Korppi M, Pietikainen M, Remes K, Juntunen-Backman K. Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents. *Allergy* 1991; 46: 161-5.
140. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8.
141. Magnus P, Kongerud J, Bakke JV. Do we have an asthma epidemic? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111: 972-5 (abstr).
142. PGJ Burney, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300: 1306-10.
143. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94: 914-19.
144. Gergen PJ, Weiss KB. The increasing problem of asthma in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 143: 823-4.
145. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the IUATLD. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 165-73.
146. Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987 a; 91 (supl): 79s-93s.
147. Chinn S. The assessment of methods of measurement. *Statistics in Medicine* 1990; 9: 351-62.
148. Sunyer J. Aspectos epidemiológicos: ¿Por qué aumenta el asma? II Curso SEPAR para Residentes de Neumología y Cirugía Torácica 1993. Libro de conferencias pags. 10-12.
149. Yunginger JW, Read CHE, O'Connell J, Melton LJ, O'Fallon WM, Silvertstein MD. A Community-based Study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964-83. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 888-94.
150. Burney PGJ. Epidemiology. *British Medical Bulletin*. 1992; vol 48: No 1, pp 10-12.
151. Enarson DA, Vedal S, Shulzer M, Dybuncio A, Chang Yeung M. Asthma, asthma-like symptoms, chronic bronchitis, and the degree of bronchial responsiveness in Epidemiological surveys. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 613-617.
152. Soriano JB, Sabrià J, Sunyer J, Antó JM. Resposta a un qüestionari per correu o per telèfon. A propòsit de la prova pilot a Barcelona de l'estudi Europeu d'Asma. *Ann Med (Bar)* 1992; 6: 149-153.

153. Fleiss JL. Statistical Methods for rates and proportion. (2^a Ed.) New York. John Willey and Sons, 1981; 212-36.
154. EC Respiratory Health Suvey General Meeting. Lisbon, December 13-14. 1992. Book of Abstracts.
155. Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. JR Coll Ohysicians 1987; 21: 241-247.
156. Burney PGJ. A diet rich in sodium may potentiate asthma: epidemiological evidence for a new hypothesis. Chest 1987, 91 (suppl) 43-8s.
157. Burney PGJ, Britton JR, Chinn s. Response To inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. Br Med J 1986; 292: 1483-6.
158. Javaid A, Cushley MJ, bone MF. Effect of a Dietary salt on bronchial reactivity to histamien in asthma. Br Med J 1988; 297: 454.
159. Sparrow D, O'connor GT, Rosner B, Weiss ST. Methacholine airway responsiveness and 24-hour urine excretion of sodim and postassium. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 722-725.
160. Murlas C, Ehring G, Suszkiw J, Sperelakis N. K⁺ -induced alterations in airway muscle responsiveness to electrical field stimulation. J Appl Physiol 1973; 34: 677-82.
161. Williams AJ, et al. Mejoría del asma nocturna con Cromakalim. The Lancet (Ed española) 1990; 336: 334-336.
162. Black JL, Barnes PJ. Potasium channels and airway function: nes therapeutic prospects. Thorax 1990; 45: 213-8.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Resolución de Deliberación Integrada por los señores firmantes
de la Junta de la Facultad de Medicina, para designar al Doctor Don

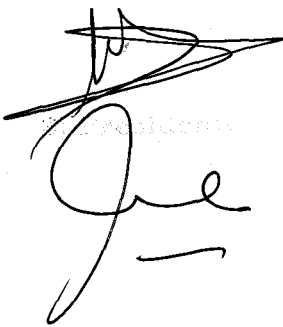
JOSE A. RODRIGUEZ PORTAL

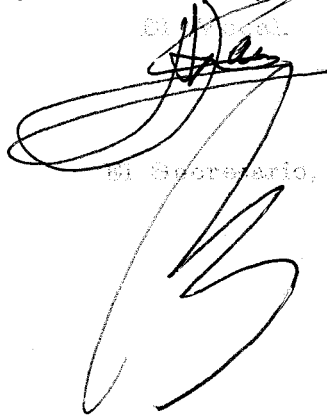
PREVALENCIA DE ALMA Y FACTORES REACCIO-
NADOS CON LA ALMA EN LA CIUDAD DE SEVILLA
APTO CUM LAURE

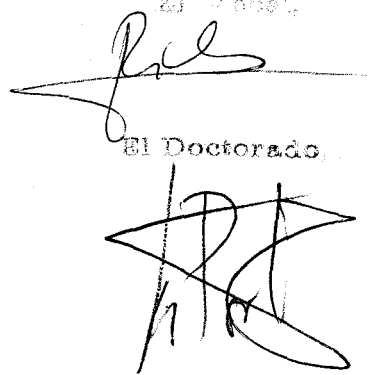
22

10

95

El Vicedecano


El Secretario


El Vicedecano

El Doctorado
